FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1911 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

ÉTIENNE BRISSAUD

NÉ A PARIS LE 11 JANVIER 1882

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX

LA COAGULABILITÉ DU SANG

MESURÉE DANS LE PLASMA SALÉ

Président : M. LE PROFESSEUR P. MARIE

PARIS

TYPOGRAPHIE PLON-NOURRIT ET Cie

RUE GARANCIÈRE, 8

1911

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	WEISS.
Chimie organique et chimie générale	GAUTIER.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	ACHARD.
Pathologie médicale	WIDAL. TEISSIER.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	P. MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	HARTMANN.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	MARFAN.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	TOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	DEBOVE. LANDOUZY. GILBERT. CHAUFFARD.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	G. BALLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE.
Clinique chirurgicale	DELBET. QUENU. RECLUS. SEGOND.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	BAR. PINARD. RIBEMONT-DESSAIGNE.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
BALTHAZARD.	DESGREZ.	LECÈNE.	OMBREDANNE.
BERNARD.	DUVAL (Pierre).	LENORMANT.	PROUST.
BRANCA.	GOUGEROT.	LEQUEUX.	RATHERY.
BRINDEAU.	GREGOIRE.	LERI.	RETTERER.
BROCA (André).	GUENIOT.	LOEPER.	RICHAUD.
BRUMPT.	GUILLAIN.	MACAIGNE.	ROUSSY.
CAMUS.	JEANNIN.	MAILLARD.	ROUVIERE.
CARNOT.	JOUSSET (André).	MORESTIN.	SCHWARTZ.
CASTAIGNE.	LABBE (Marcel).	MULON.	SICARD.
CHEVASSU.	LANGLOIS.	NICLOUX.	TERRIEN.
CLAUDE.	LAIGNEL-LAVAS-	NOBECOURT.	TIFFENEAU.
COUVELAIRE.	TINE.	OKINCZYC.	ZIMMERN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

LE PROFESSEUR BRISSAUD

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE MARIE

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR WIDAL

A M. DELEZENNE,

CHEF DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE
A L'INSTITUT PASTEUR

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A LA MÉMOIRE DE M. LE DOCTEUR P. MERKLEN

A LA MÉMOIRE DE M. LE DOCTEUR GRIFFON

EXTERNAT

M. LE PROFESSEUR RECLUS

M. LE DOCTEUR SICARD

M. LE PROFESSEUR DE LAPERSONNE

M. LE DOCTEUR ENRIQUEZ

M LE DOCTEUR FAISANS

INTERNAT

M. LE DOCTEUR DUFOUR

M. LE PROFESSEUR MARFAN

M. LE DOCTEUR THIROLOIX

M. LE DOCTEUR MARCEL LABBÉ

M. LE PROFESSEUR WIDAL

M. LE PROFESSEUR PIERRE MARIE

INTRODUCTION

Le sujet de cette étude est du domaine de la physiologie. On verra qu'après nos efforts pour l'étendre à la clinique nous n'avons pu qu'entrevoir une utilisation pratique de la coagulabilité mesurée chez l'homme.

Les médecins ont cependant maintes fois songé que la coagulabilité du sang devait être influencée par certains états pathologiques ; mais l'insuffisance des moyens d'évaluation a trop souvent déçu. On ne voit pas nettement les variations de la coagulabilité. Le sang phlegmasique, que l'on tient pour particulier au rhumatisme aigu et surtout à la pneumonie, n'est pas forcément de ceux qui coagulent le plus lentement ; car ce n'est pas la coagulation qui retarde sur la sédimentation globulaire, mais au contraire celle-ci que la richesse du plasma en fibrinogène avance d'une façon anormale, parfois sans qu'un ralentissement quelconque soit à remarquer dans la coagulation. Ainsi nous avons noté pour un sang de typhique qui coagulait vite, en 5 à 7 minutes, une sédimentation des plus accusées ; et pour un sang de pneumonique qui coagulait en moins de 10 minutes une sédimentation nette, encore qu'elle fût moins prononcée. Il n'y a donc entre les deux phénomènes d'autre rapport qu'une très fréquente coïncidence, la coagulation plas-

matique n'est pas l'effet d'un trouble de coagulabilité.

Une seule maladie, l'hémophilie, montre à l'évidence l'anomalie de coagulabilité; et il n'est pas besoin de méthode spéciale pour la révéler. On discute seulement sur sa cause, sur l'excès d'un facteur ou le défaut de l'autre.

Lorsque M. le docteur Sicard nous engagea à doser le fibrinferment dans le sang des malades, l'imperfection des réactifs nous parut être le principal obstacle au résultat de cette recherche. Nous ne le pensons plus maintenant. Le plasma salé est un réactif précis et fidèle, il donne vraiment une mesure du pouvoir du fibrinferment. L'erreur est de prendre le plasma pour réactif du sérum humain, car le sérum a chez tous une valeur égale; il faudrait au contraire prendre le sérum — un sérum de valeur absolument fixe — pour réactif des plasmas humains qu'on veut étudier : on constate alors qu'ils sont très inégaux; et l'on connaît ainsi dans chaque plasma l'importance des facteurs qui gênent l'action du fibrinferment.

Pour évaluer la coagulabilité de plusieurs sangs, le procédé parfait serait celui qui sans rien apporter d'étranger et sans fausser l'équilibre des éléments naturels, retarderait simplement la coagulation, élargirait les différences trop douteuses dans les sangs purs. Le sang salé et centrifugé qui nous donne le plasma salé ne réalise pas cet idéal, parce que l'excès de NaCl rompt l'équilibre salin et abaisse, surtout, la proportion relative du calcium. Il en résulte peut-être une faiblesse de cet élément qui est tout artificielle (car le calcium dans le sang suffit toujours aux besoins de la coagulation). C'est un reproche qu'on adressera sans doute au plasma salé. Mais il nous paraît avoir un avantage suffisant pour le moment : les plasmas

salés montrent des différences très nettes dans leur coagulabilité. La graduation peut être forcée, elle est tout de même une graduation.

Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance à M. Delezenne pour l'accueil que nous avons toujours trouvé à son laboratoire de l'institut Pasteur et pour les conseils précieux qu'il nous a prodigués.

Les expériences et les examens cliniques ont été faits à Bicêtre et à Cochin dans les services de nos maîtres, le professeur P. Marie et le professeur Widal. Mais nous ne saurions les remercier ici de tout ce que nous leur devons.

Ce travail est divisé en deux parties :

Dans la première est résumée la théorie de la coagulation (c'est-à-dire les faits principaux qui lui servent de base), introduction nécessaire aux expériences qui suivent.

Dans la seconde sont exposées ces expériences, avec la technique employée, et enfin les résultats cliniques auxquels elle aboutit.

PREMIÈRE PARTIE

THÉORIE DE LA COAGULATION

La fibrine, qui est le terme de la coagulation et l'essentiel du caillot, résulte de deux éléments : l'un passif, le fibrinogène, préexistant en solution dans le plasma circulant; l'autre actif, le fibrinferment. La présence simultanée de ces deux éléments dans le sang est suivie presque instantanément de la formation de la fibrine. Mais le fibrinferment n'existe pas dans le sang circulant et n'apparaît même dans le sang recueilli qu'après quelques instants; du moins ne le trouve-t-on à la sortie du vaisseau qu'à l'état inactif de proferment ou zymogène. Certaines conditions de milieu, qui ne peuvent entraver l'action du fibrinferment sur le fibrinogène, sont capables de rendre impossible la métamorphose du proferment en ferment; ainsi les oxalates alcalins en précipitant les sels de calcium, dont la présence est indispensable à l'activation du zymogène, déterminent dans le sang l'incoagulabilité, par défaut de ferment.

Telle est la théorie de la coagulation actuellement admise. Sans doute elle n'est pas absolument considérée comme définitive, puisque Nolf a dans ces dernières années proposé une théorie de tout point différente où l'on voit infirmée même la nature fermentative de la coagulation. Mais si les faits expérimentaux apportés par

Nolf ont un grand intérêt et sont utilisés, il ne semble pas que ses conclusions théoriques aient été adoptées par les auteurs. On parle encore de proferment, de prothrombine, de proplasmase — qui sont une seule et même chose — et l'on dit que la thrombine, ou la plasmase, ou le fibrinferment ne peut naître de son zymogène qu'en présence de sels de calcium. Ce sont aussi les termes que nous emploierons, avec l'idée théorique qu'ils entraînent.

Une discussion de la nature de la coagulation nous a paru très au-dessus de notre but avant tout pratique. Mais il nous semble en outre qu'en suivant la manière de voir classique on se trouve appuyé de faits établis d'un ordre très général. C'est une loi commune en effet que les ferments ne sont pas à l'état actif dans les glandes qui les sécrètent; et M. Dastre donne comme applicable à la genèse de tous les ferments la distinction des deux stades suivants :

1° Formation intracellulaire d'un zymogène ou proferment;

2° Transformation du proferment en ferment, par l'action de substances spéciales ou de conditions de milieu, agents zymoplastiques.

Bien plus, M. Delezenne constate dans la formation de la trypsine pancréatique — qui est bien un ferment — des conditions exactement superposables et une filiation constamment parallèle à celles du fibrinferment : la protrypsine privée de sels solubles de calcium ne se transforme pas en trypsine, à moins qu'on ne lui restitue une dose ni trop faible ni trop forte, mais toujours très petite, d'un sel de calcium quelconque pourvu qu'il soit soluble. L'activation ne se manifeste qu'après un temps perdu, mais se produit alors toujours brusquement, avec les caractères d'un phénomène explosif. Une fois activé le suc pancréa-

tique peut être dépossédé des sels de chaux sans perdre sa propriété acquise, et l'action digestive de la trypsine formée ne réclame plus la présence du calcium. Enfin l'activation par le calcium est infiniment retardée lorsqu'on opère en tube de verre paraffiné.

Il n'est pas un seul de ces faits bien caractéristiques que nous ne retrouvions dans le détail en étudiant l'apparition du fibrinferment dans le sang. Que la notion générale de ferment reste aussi abstraite que jamais, cela est reconnu. Mais est-ce quand la ressemblance entre deux phénomènes devient plus étroite qu'on va les séparer, laisser à la digestion pancréatique le caractère fermentatif qu'on ne peut lui ôter, et réduire à une simple précipitation la coagulation du sang?

Nous allons du reste rappeler, aussi brièvement que possible et sans chercher à faire l'historique de la question, les constatations expérimentales qui ont permis d'établir la théorie.

I

La thrombine.

Le fibrinferment, ou thrombine, a été séparé du sérum par Schmidt, et le procédé qu'il imagina est encore celui qu'on utilise pour se procurer les solutions de thrombine. Du sérum de sang de bœuf est additionné de vingt fois son volume d'alcool; un précipité apparaît, qu'on garde sous l'alcool pendant deux mois ou davantage. La coagulation des albuminoïdes du sérum s'achève ainsi (1). Le

(1) On sait qu'il faut distinguer la *précipitation* et la *coagulation* des albu-

coagulum qu'on recueille finalement, et qu'on peut encore une fois laver à l'alcool absolu, est desséché dans le vide au-dessus de l'acide sulfurique, puis pulvérisé. On le traite alors par l'eau, et l'on obtient un liquide capable de faire coaguler toutes les solutions de fibrinogène, tous les liquides sanguins ou dérivés du sang qui contiennent du fibrinogène et qui sont spontanément incoagulables; il reproduit en cela l'effet du sérum dont il a pris le principe actif.

Le pouvoir coagulant d'une solution de thrombine varie naturellement avec la quantité d'eau dissolvante; mais il est toujours très prononcé. Par exemple si $0^{gr},75$ de poudre de coagulum alcoolique sont dilués dans 20 centimètres cubes d'eau, 1 centimètre cube de cette solution coagulera 10 centimètres cubes de solution de fibrinogène en dix minutes.

Schmidt, après avoir observé que la coagulation du sang présentait les caractères d'une fermentation, reconnut dans la solution de thrombine les propriétés des ferments. La solution fraîche agissait à doses très minimes. Chauffée à une température qu'il fixa à 70°, elle perdait toute son activité; tandis que la poudre sèche du coagulum alcoolique supportait sans dommage la température de 100°. A 0° la solution n'agit pas ou agit très lentement, mais son pouvoir n'est pas perdu, ni même diminué, et se retrouve entier dès qu'on ramène à la température du laboratoire; le principe coagulant se conserve au

minoïdes par l'alcool. Une solution de blanc d'œuf, par exemple, précipite immédiatement par addition d'alcool; le précipité recueilli après filtration est soluble dans l'eau; la solution obtenue a les propriétés de la solution primitive, un simple changement d'état physique s'est produit. Si au contraire on laisse le précipité sous l'alcool, on s'aperçoit après quelques jours ou mieux quelques semaines que les flocons blancs sont insolubles directement. C'est devenu une coagulation.

contraire infiniment mieux à basses températures, et l'on a tout avantage à laisser à la glacière les solutions de thrombine.

II

Le rôle des sels de calcium.

Si on recueille le sang, au sortir du vaisseau, dans une solution aqueuse d'oxalate de potasse, le sang ainsi mélangé ne se coagule pas. On peut aussi recevoir le sang dans un vase contenant de la poudre d'oxalate, le sang ne se coagule pas davantage. Le résultat est le même quand on remplace l'oxalate de potasse par l'oxalate de soude, ou d'ammoniaque. Les trois sels obtiennent le même effet dans les mêmes conditions et dans les mêmes proportions. Pour avoir 100 centimètres cubes de « sang oxalaté » on prépare une solution aqueuse à 1 °/₀ d'un oxalate d'alcali, et dans 10 centimètres cubes de cette solution on reçoit 90 centimètres cubes de sang; le mélange contient 1 °/₀₀ d'oxalate. C'est la proportion habituellement employée; mais une proportion un peu inférieure suffit encore à empêcher d'une façon constante la coagulation.

Les fluorures alcalins rendent également le sang incoagulable. On les emploie à la dose de 2 ou 3 °/₀₀; mais une quantité de 1,5 °/₀₀ assure aussi bien l'incoagulabilité.

Enfin les savons alcalins ont sur le sang, à la dose de 5 à 10 °/₀₀, le même effet que les oxalates et les fluorures.

Tous ces sels possèdent la propriété de précipiter les sels de calcium à l'état de combinaisons insolubles. C'est précisément par là qu'ils agissent.

Le sang oxalaté ne se coagulera pas spontanément;

mais la coagulabilité peut lui être rendue en l'additionnant d'un sel de calcium quelconque en léger excès. Si on ajoute à 10 centimètres cubes de sang oxalaté à 1 °/₀₀ 1 centimètre cube d'une solution de chlorure de calcium à 10 °/₀₀, on voit se former en quelques minutes un caillot normal, tel qu'il se présente dans le sang laissé à sa coagulation naturelle.

Ces deux expériences fondamentales (1) du sang oxalaté incoagulable et du sang oxalaté puis récalcifié coagulable, démontrent que les sels de calcium sont nécessaires à la coagulation du sang; du moins la conclusion s'imposera-t-elle s'il est bien entendu que l'oxalate n'a pas par lui-même un effet anticoagulant. Une nouvelle expérience d'Arthus (2) a levé cette objection : du plasma oxalaté soumis à la dialyse en présence d'eau chlorurée sodique à 7 °/₀₀ (pour éviter les précipitations) reste incoagulable. Or on s'assure qu'il n'existe plus, au bout d'un certain nombre d'heures, aucune trace d'oxalate ni dans l'eau extérieure du dialyseur ni dans le plasma ; en effet l'addition de sels de chaux n'y détermine aucun précipité. Mais les sels de chaux provoquent la coagulation rapide du plasma. C'est donc bien parce qu'il est décalcifié que le sang oxalaté ne coagule pas.

On peut d'autre part faire coaguler un sang oxalaté sans diminuer en rien l'excès d'oxalate. Citons une dernière expérience d'Arthus (3). Un mélange de 10 centimètres cubes de plasma oxalaté à 1 °/₀₀ et de 3ᶜᶜ,5 d'une solution de chlorure de calcium à 1 °/₀₀ (et non à 10 °/₀₀ comme dans les expériences rapportées plus haut) reste

(1) Arthus et Pagès, *Arch. Phys.*, 1890. « Nouvelle théorie chimique de la coagulation du sang. »

(2) Arthus, *Arch. Phys.*, 1896, p. 47.

(3) Arthus, Thèse de la faculté des sciences, 1890-1891.

parfois incoagulable, parce qu'il n'y a pas excès de $CaCl^2$. Mais on sait que l'oxalate de calcium est très légèrement soluble en présence de chlorure de sodium. Si on ajoute au mélange 2 centimètres cubes d'eau saturée de NaCl on obtient la coagulation. Cette expérience prouve encore une fois que l'oxalate n'est pas en lui-même un empêchement à la coagulation, et, en outre, que les sels calciques ne valent qu'autant qu'ils sont solubles ; quand il est possible de rendre soluble l'oxalate de calcium, il remplit le rôle aussi bien que tout autre sel calcique.

L'absence de sels de calcium s'oppose-t-elle à l'action du fibrinferment sur le fibrinogène? Non. Hammarsten (1) prépare une solution de fibrinogène pur, décalcifiée par addition d'oxalate ; il l'additionne de sérum également décalcifié par le même moyen; de la fibrine se forme. La présence du calcium soluble n'est donc pas nécessaire à l'action de la thrombine.

Une seconde conclusion en découle : si un sang ou un plasma décalcifiés sont incoagulables, c'est qu'ils ne contiennent pas de thrombine. Et l'on peut constater en oxalatant le sang au sortir du vaisseau, qu'il ne contient jamais à ce moment de thrombine. Le fait est du reste vérifié par d'autres moyens; par exemple, l'alcool avant la coagulation provoque dans le sang un précipité qui ne donnera jamais une solution de thrombine active.

Revenons à la seconde expérience d'Arthus et Pagès. Le sang, ou mieux le plasma oxalaté (pur de tout élément figuré capable de sécréter une substance coagulante quelconque), est incoagulable parce qu'il ne contient pas de fibrinferment. Mais nous l'avons vu, Arthus et Pagès en

(1) Hammarsten, *Z. f. Physiol. Chemie*, 1896 et 1899.

lui restituant le calcium dont il avait été privé, le font coaguler en quelques minutes. Il faut bien admettre que le plasma oxalaté contenait la substance mère du ferment, du ferment inactif si on veut, ce qu'on appelle un proferment. La simple addition de calcium a amené le profibrinferment à l'état de fibrinferment. Cette transformation ne peut s'effectuer qu'en présence de sels calciques dissous.

On n'isole pas le proferment mieux que le ferment; mais on peut le séparer du plasma. Pekelharing prépare (1) du plasma oxalaté à 1 °/₀₀ qu'il additionne de deux volumes d'eau saturée de NaCl, le fibrinogène se précipite. Le précipité séparé se dissout dans l'eau, grâce au sel qui l'imprègne. Cette solution est naturellement incoagulable spontanément, mais on la fait coaguler en ajoutant des sels de calcium; elle possède par conséquent encore du profibrinferment. Une seconde précipitation par le NaCl, suivie de dissolution du précipité dans l'eau, donne une solution de fibrinogène qui coagule d'une façon inconstante par le calcium. Enfin après un troisième traitement la solution obtenue est absolument incoagulable avec l'addition de calcium; le fibrinogène a donc été débarrassé du profibrinferment entraîné lors de sa première précipitation. On sait par là que la prothrombine n'est que partiellement précipitée par le NaCl à saturation; on sait aussi que la dialyse la précipite partiellement, le sulfate de magnésie totalement.

La décalcification n'est pas le seul moyen dont on dispose pour maintenir le sang à l'état liquide, on peut préparer d'autres sangs ou plasmas incoagulables, plasmas salés, plasma paraffiné. Mais la raison essentielle de l'in-

(1) Pekelharing, *Internat. Beitr. f. Rud. Virchows festschrift*, 1891. « Bedeutung,... etc. »

coagulabilité demeure toujours la même : la prothrombine ne peut passer à l'état de thrombine. Tous ces sangs traités *in vitro*, arrêtés dans leur coagulation, ont pour caractères : 1° de ne pas contenir de fibrinferment; car tous, si on les additionne d'un peu de sérum frais ou d'une solution de thrombine, coagulent rapidement; ainsi rien ne s'oppose en eux à l'action du fibrinferment : 2° de posséder tous du profibrinferment, car, centrifugés d'une façon parfaite, c'est-à-dire dénués de tout élément figuré, ils retrouvent leur coagulabilité dès qu'on a supprimé ou corrigé l'obstacle artificiel apporté à la coagulation.

Le plasma salé (NaCl) à 5°/₀ redevient coagulable quand on ramène sa concentration saline à la normale.

Le plasma pris et gardé en vase paraffiné se coagule dès qu'on lui fait subir le contact du verre.

Le plasma fluoré parut d'abord faire exception, parce que, décalcifié par le fluorure de sodium, il ne coagule pas par restitution du calcium; Arthus en concluait (1) qu'il ne possède pas de profibrinferment. Mais Bordet et Gengou (2) ont montré qu'un phénomène d'un tout autre ordre intervient ici. Le $CaCl^2$ ajouté forme dans le plasma un précipité de fluorure de calcium qui a la propriété d'absorber, et d'annihiler par conséquent, le proferment d'un plasma (ou le ferment si la transformation a déjà commencé); il absorbe parfois une partie du fibrinogène ou, si l'on force les doses, sa totalité. Du reste, l'effet d'absorption n'est pas spécial au fluorure de calcium et se retrouve dans l'oxalate de calcium, où il est seulement infiniment moins accusé. Il faut en tenir compte néanmoins et ne pas

(1) Arthus, *Biologie*, 9 nov. 1901. « Un réactif qualitatif et quantitatif du fibrinferment. Le plasma de sang de chien fluoré à 3 p. 1 000. »

(2) Bordet et Gengou, *Ann. Inst. Past.* « Contribution à l'étude du plasma fluoré. »

dépasser les doses minimes d'oxalate pour décalcifier un sang; Arthus avait déjà signalé qu'un plasma trop fortement oxalaté coagule mal quand on l'additionne de doses correspondantes de calcium. Rien n'autorise plus à penser que le plasma fluoré, qui suit dans toutes ses particularités le plasma oxalaté, ne possède pas comme lui son profibrinferment.

III

Le thrombogène et la thrombokinase.

De nouvelles notions sont venues s'ajouter à celles que nous venons de résumer. Fuld et Spiro d'une part, Morawitz d'autre part, en poursuivant isolément des recherches sur la prothrombine, sont arrivés aux mêmes résultats essentiels. Leurs conclusions, qui sont acceptées, ne contredisent en rien mais complètent sur certains points importants la théorie exposée dans les traités classiques (1).

On connaît depuis longtemps l'existence dans certains tissus de substances favorisant la coagulation. Buchanan constatait l'effet coagulant de plusieurs tissus sur le plasma extravasé; et l'on a su qu'au moins certaines de ces substances étaient représentées dans les éléments figurés du sang lorsque Naunyn put provoquer des throm-

(1) Morawitz, « Beiträge zur Kenntniss der Blutgerinnung ». *Deutsches Archiv für Clinische Medizin* (29 décembre 1903; 18 février 1904 et 15 mars 1904).

« Ueber die gerinnungs hemmende Wirkung des Kobragiftes. » (*D. A. f. Clin. Med.*) 27 mai 1904.

Hofmeisters Beiträge, IV.

Fuld, *Zentralblatt f. Physiologie*, 19 déc. 1903.

Hofmeisters Beiträge, 1902, B. 2.

boses vasculaires en injectant aux animaux du sang laqué. Les recherches dans cet ordre d'idées se sont multipliées à l'infini. On a essayé le pouvoir coagulant de tous les tissus, on en a extrait des substances protéiques, nucléaires ou protoplasmiques, pures ou impures; le nom proposé disait leur nature chimique ou leur fonction présumée. Cette abondance de travaux s'explique : ces substances favorisantes pouvaient être le principe actif de la coagulation; on pensait tenir l'origine de la thrombine et la définition chimique d'un ferment. Malheureusement les résultats n'ont pas concordé; les procédés d'extraction variaient, les extraits ne se sont pas trouvés toujours les mêmes, et l'on différait sur leurs propriétés et sur leur rôle. Mais de tant de faits il ressort que l'influence favorisante est incontestable, et aussi qu'elle appartient à beaucoup de tissus.

Toute la valeur de cette influence se juge dans la coagulation du sang d'oiseau. Il n'y a pas de sang qui coagule plus vite. Pourtant, pris à l'abri de tout contact des tissus, il est incoagulable.

M. Delezenne a le premier constaté chez le canard l'extrême lenteur de la coagulation du sang recueilli de cette façon, et l'a retrouvée chez tous les oiseaux, puis chez tous les vertébrés non mammifères. Le sang est pris à l'artère avec une canule de verre parfaitement propre qu'on n'introduit qu'après avoir soigneusement mis à nu, nettoyé, puis nettement incisé le vaisseau. On glisse la canule en tâchant de ne pas racler la paroi; et les premières gouttes de sang qui s'écoulent et qui pourraient avoir ressenti l'influence des tissus ouverts, ne sont pas récoltées avec le reste du sang. Celui-ci, qui ne coagule qu'avec un retard très grand, est centrifugé immédiatement; et le plasma décanté et centrifugé plusieurs fois de

suite pendant une heure reste liquide, souvent durant un mois (1).

Si les précautions recommandées semblent un peu trop minutieuses et paraissent dénaturer un phénomène normal, on voit cependant qu'elles se résument à chercher le sang pur, sans mélange de suc de tissus lésés. Sous cette condition, unique et formelle, l'incoagulabilité est constante : les tissus n'apportent plus ici seulement une influence favorisante, mais bien un facteur nécessaire.

Quelques gouttes d'extrait aqueux de foie d'oie ajoutées à 5 centimètres cubes de plasma d'oie provoquent une coagulation qui est achevée en dix minutes (Morawitz). L'extrait de muscle donne le même résultat en moins d'une minute, alors que le sérum d'oie frais ne réalise la coagulation du plasma qu'après une demi-heure seulement (Fuld).

En supposant à l'extrait la fonction de ferment, cette fonction serait bien plus puissante que dans le sérum lui-même. Or l'extrait de tissu ne coagule pas la solution de fibrinogène. Ce n'est donc pas du ferment qu'il contient, ce n'est pas du ferment qu'il apporte au plasma d'oie pour le coaguler. Mais c'est une substance qui contribue à la formation du ferment dans le plasma d'oie.

Quant au plasma d'oie, il possède évidemment quelque chose de plus que la solution de fibrinogène, puisque contrairement à celle-ci il coagule par l'adjonction d'extrait de tissus.

En somme, dans le plasma d'oie d'une part, dans les tissus d'autre part existent deux éléments qui se réclament et se complètent, qui sont nécessaires et suffisants l'un à l'autre pour former le fibrinferment.

(1) *Biol.* 1896 et *Arch. physiol.* 1897.

On reconnait là un processus déjà vu dans le mode d'élaboration du ferment tryptique qui, sécrété à l'état de protrypsine, ne devient ferment efficace qu'après avoir été activé par l'entérokinase; et c'est bien dans une idée de comparaison étroite que Morawitz a nommé thrombokinase le principe actif des tissus, et thrombogène celui du plasma.

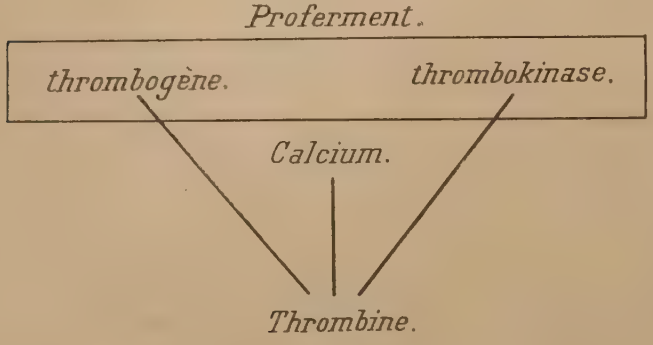
Un troisième élément est aussi indispensable, le calcium. En milieu décalcifié la mise en présence du thrombogène et de la thrombokinase n'aboutit pas à la formation de fibrinferment. Si l'on décalcifie le plasma d'oie avant de lui ajouter l'extrait de tissu (kinase), lui-même décalcifié, on constatera que le plasma reste liquide. Mais dès qu'on restitue le calcium, sous forme de $CaCl^2$ en excès, la coagulation se fait en quelques minutes.

Qu'on se reporte aux expériences d'Arthus et de Pekelharing sur le plasma oxalaté. Un plasma incoagulable qui sans addition de ferment et par simple intervention du calcium fait naître du ferment, on dit que ce plasma contenait du proferment. L'association du thrombogène et de la thrombokinase devient, par définition, le proferment : en présence de calcium elle donne du ferment. On voit que les résultats de Fuld et de Morawitz n'altèrent pas la netteté de la théorie des auteurs précédents.

Il est difficile de préciser tout à fait à quel moment le calcium intervient; si le thrombogène et la kinase sont déjà réunis, constitués en un proferment que le calcium va influencer; ou bien si le calcium les rapproche, l'idée de proferment dans un plasma signifiant simplement que le thrombogène et la kinase sont présents tous deux. Il est en tout cas certain que le calcium ne prépare pas l'un ou l'autre ou les deux isolément, il doit être en même temps qu'eux dans la réaction. Si l'on fait agir le calcium sur la

kinase d'une part, sur le plasma (thrombogène) d'autre part, puis qu'on les décalcifie avant de les mélanger, la réaction entre eux ne s'effectue pas et le mélange reste liquide.

Aussi l'image la plus simple et la plus sûre de cette réaction sera-t-elle le schéma suivant :



On peut admettre pour très vraisemblable que le principe des tissus active le thrombogène du plasma, car il a des substances activantes ou kinases la plupart des caractères. La thrombokinase ne dialyse pas ; elle précipite par l'alcool, mais à son contact elle perd de son pouvoir dès le deuxième jour ; elle le perd complètement par la putréfaction ; même en la défendant de toute putréfaction elle se détruit lentement d'elle-même. Comme l'entérokinase, il faut un chauffage d'une heure à 65° pour la diminuer.

La thrombokinase, bien qu'étant par ses propriétés et sa fonction un ferment de ferment, n'active pas la totalité du thrombogène présent. Dans les conditions naturelles de la coagulation du sang d'oie, le sérum du caillot contient toujours une quantité de thrombogène encore très grande. Dans l'expérience, une faible dose de kinase ne réussit jamais, quel que soit le temps qu'on lui accorde, à activer toute la provision de thrombogène d'un plasma d'oie ; par

contre, en augmentant progressivement les doses de kinase ajoutées à des échantillons semblables du plasma, on arrive pour une certaine dose à une coagulation dont le sérum ne contient plus de thrombogène (1).

Quant au thrombogène, ses caractères sont à peu près ceux du fibrinferment, dont il n'a pas encore la fonction. Il résiste un peu plus longtemps aux influences qui vieillissent le fibrinferment, mais sa température de destruction est la même. Son origine est difficile à connaître. Ce serait le foie, d'après Nolf. En tout cas les sangs ou les plasmas, coagulables ou non, contiennent toujours du thrombogène. Tout cela indique qu'il est le corps activé. Il est le zymogène sécrété profondément, ayant déjà les marques du ferment, mais encore inerte; la substance activante ne vient qu'après, et loin de l'origine du zymogène, là où la fonction doit s'exercer, à la plaie; de même que loin de la cellule à protrypsine, au siège et au moment de la fonction, l'entérokinase apparaît. On peut écarter l'influence de l'entérokinase, recueillir par la fistule pancréatique le zymogène pur ou le ferment peu actif. On peut aussi détourner l'écoulement du thrombogène, lui éviter par la canule de verre le contact et l'activation de la thrombokinase.

M. Delezenne avait spécifié que le plasma d'oie devait, pour que son incoagulabilité fût sûre, être décanté après une première centrifugation de quelques minutes; il importe de l'éloigner au plus vite des globules. Sans cette précaution une coagulation tardive surviendrait dans le plasma. Et si on ne décante pas du tout le plasma on voit régulièrement se former après six ou sept heures,

(1) On verra plus loin comment se manifeste dans le sérum la présence du thrombogène.

au niveau des globules blancs, un caillot épais de quelques millimètres et prenant un peu des globules rouges sous-jacents; bientôt tous les globules rouges sont englobés, et si l'on décante alors le plasma liquide, on peut de même prédire sa prise totale vers la douzième heure.

Les globules blancs ont-ils mis en liberté de la kinase?

Que les globules blancs soient capables de donner de la kinase, il est difficile de le mettre en doute. La thrombokinase est un produit du protoplasma en général; Morawitz en extrait de tous les tissus; on ne comprendrait pas la raison d'une exception pour le globule blanc. Remarquons au contraire que les extraits les plus actifs sont tirés d'organes lymphoïdes, thymus et ganglions; faut-il imaginer que les cellules lymphoïdes perdent leur kinase avant de passer dans le sang? Du reste, les polynucléaires ont aussi cette propriété kinasique; le pus ne contient pas de ferment, car il ne peut coaguler la solution de fibrinogène; et cependant il coagule certains plasmas absolument comme un extrait de tissu. Enfin les hématoblastes ont peut-être une capacité plus grande encore en kinase.

Les éléments blancs du sang possèdent donc bien de la thrombokinase; et, contre l'affirmation que dans la coagulation spontanée du sang d'oie pur et centrifugé cette thrombokinase est livrée au plasma, on ne saurait objecter que l'absence probable de destruction cellulaire ne permettrait pas la mise en liberté du produit protoplasmique. Car l'écrasement cellulaire n'est pas indispensable pour obtenir des extraits de tissu riches en kinase. Des morceaux de thymus non haché donnent à l'eau salée un pouvoir activant presque égal à celui que donne le thymus haché.

Si les cellules blanches de l'oie n'en manifestent pas moins une grande difficulté à libérer leur kinase, cela tient à d'autres raisons, de structure cellulaire sans doute. N'oublions pas que cette lenteur de fonction se retrouve chez tous les vertébrés à hématies nucléées. Donner des raisons plus précises serait impossible et n'aurait ici qu'un intérêt accessoire, parce que la lenteur est seulement relative. On accélère beaucoup la mise en liberté de la kinase par l'addition d'eau distillée ou de poudres inertes. Ce sont les irritants cellulaires les plus anodins. Aussi entrevoit-on les facilités et l'effet immédiat de toute stimulation dans cette sécrétion kinasique des globules blancs; il est bien probable que pour l'oie (comme Arthus l'admettait pour le chien) (1) les lèvres de la plaie agissent aussi en excitant la sécrétion des globules.

L'expérience de M. Delezenne s'explique tout entière. Et l'on peut admettre que dans la coagulation normale, si rapide, du sang d'une plaie, le thrombogène présent dans le plasma est activé par la kinase des lèvres de la plaie en même temps que par la kinase des globules blancs sécrétée en abondance grâce à l'excitation que détermine le contact des tissus.

Tout porte à croire qu'il en est de même chez les mammifères ; et nous insisterons peu sur cette deuxième démonstration.

Le sang des mammifères coagule spontanément, alors même qu'on le prend pur à la veine. Si la thrombokinase

(1) Arthus, *Biologie*, 1902. « Influence des macérations d'organes sur la vitesse de la coagulation du sang de chien *in vitro*. »

est bien toujours l'activant spécifique, le seul qu'admette le thrombogène, il est visible qu'elle est ici sécrétée par les globules infiniment plus vite que dans le sang des autres vertébrés; et l'on peut prévoir qu'un surplus de kinase apporté par l'extrait de tissu ne saurait faire dans cette coagulation déjà décidée autre chose qu'une accélération. C'est aussi ce qu'on constate; avec de l'extrait de tissu le sang coagule quatre ou cinq fois plus vite.

Un effet déterminant de la kinase ne peut être attendu que sur des sangs artificiellement incoagulables. Citons le « sang d'extrait de sangsue (1) » dont les raisons d'incoagulabilité paraissent être des mieux établies. L'extrait de sangsue contient une antithrombine qui neutralise la thrombine au fur et à mesure de sa formation dans le sang. Comme la toxine avec l'antitoxine dans la théorie d'Ehrlich, l'unité de thrombine fixe l'unité d'antithrombine, et les deux équivalents unis ne font plus qu'un corps neutre, annulé. L'excès de la thrombine ou de l'antithrombine commande donc tout simplement le résultat final, coagulation ou persistance de l'état liquide. Or dans un mélange de 30 centimètres cubes de sang de chien avec seulement 2 centimètres cubes d'extrait de sangsue, le nombre d'unités d'antithrombine dépasse celui des unités de thrombine; de beaucoup, car l'addition d'un peu de sérum ne sature pas encore toute l'antithrombine, il faut pour coaguler un sang d'extrait de sangsue une grande quantité de ferment.

S'il est vrai que la formation du ferment procède chez le chien de la même façon que chez l'oie, tout le thrombogène n'a certainement pas été activé; au contraire une

(1) On reçoit le sang au sortir du vaisseau dans une quantité variable de macération aqueuse de têtes de sangsues.

réserve considérable doit être encore disponible dans notre mélange liquide de sang et d'extrait de sangsue, et reste activable par un nouvel apport de kinase. Ajoutons cinq gouttes d'extrait de foie, la coagulation ne se fait attendre que quelques minutes.

Cette expérience exigeait naturellement les mêmes garanties que les expériences précédentes; Morawitz vérifia que les extraits des tissus (foie, thymus, ganglions, etc.) du chien ne coagulent pas la solution de fibrinogène, et ne contiennent par conséquent pas de fibrinferment. Ils ont bien une action de kinase; et ils la manifestent aussi sur le plasma d'oie dont ils provoquent la coagulation. Leurs caractères dans les solutions actives se retrouvent tels qu'ils ont été constatés pour les tissus d'oie.

La thrombokinase extraite des tissus d'une espèce animale est plus puissante sur le sang de son espèce que sur le sang de toute autre, ce qui annonce une certaine spécificité. C'est au point que la kinase des tissus du bœuf est presque inactive dans le plasma d'oie; contraste frappant avec son produit, la thrombine, dont la spécificité s'accuse si peu qu'on en est à la discuter. Mais la possibilité d'obtenir toujours une activation quelconque dans les expériences croisées entre kinase d'une espèce et thrombogène d'une autre plaide en faveur de l'unité chimique de la thrombokinase.

Boggs (1) en injectant de l'extrait de thymus à des lapins, les tue par thromboses vasculaires. Quelques-uns résistent; ceux-là ont un sang incoagulable. Il s'est développé contre la kinase non pas une antithrombine (leur sang coagule facilement par de faibles quantités de sérum)

(1) Boggs, « Ueber beeinflüssung der Gerinnungszeit des Blutes, etc. ». *Deutsch. Arch. f. Clin. Med.* t. LXXIX. p. 539.

mais une antikinase qu'on ne peut neutraliser que par de grandes quantités d'extrait de tissu,

La dernière théorie de Schmidt disait en propres termes que la thrombine résulte de l'activation d'une prothrombine. L'idée, il est vrai, venait sans démonstration; on voit cependant qu'elle peut passer pour classique. Mais Schmidt pensait que plusieurs substances, qu'il réunissait sous le nom de zymoplastiques, pouvaient indifféremment faire l'office d'activant. L'expérience de Boggs s'oppose à cette conception en montrant qu'il n'est pas de suppléances possibles; à l'anticorps répond un antigène unique; il n'y a qu'une fonction et qu'un corps.

L'étude du sérum est un complément indispensable aux expériences de plasmas; car le sérum peut renfermer toutes les substances intervenantes que la coagulation n'a pas consommées, et sans doute aussi des substances nouvelles, produits de transformation qui n'existaient pas dans le sang.

Le sérum renferme avant tout de la thrombine, et nous l'avons vu employé comme solution de fibrinferment. Le pouvoir coagulant d'un sérum mesure sa teneur en thrombine. Mais il ne représente pas la totalité de la thrombine qu'a produite le sang dans sa coagulation. D'abord une part importante s'est fixée sur la fibrine du caillot. En outre le sérum vieillit rapidement, comme si la thrombine subissait une diminution. C'est une constatation déjà faite par Schmidt, le pouvoir coagulant baisse assez vite dans les premières heures, ensuite il s'atténue très lentement,

pour devenir finalement nul. Par exemple le sérum de cheval vieux de cinq à six jours a perdu tout son pouvoir, c'est-à-dire qu'à la dose de 1 centimètre cube il ne peut plus faire coaguler 10 centimètres cubes de solution de fibrinogène. On peut croire que la thrombine s'est détruite (ce qui se conçoit mal), ou qu'elle a pris une forme inactive; elle serait devenue « métathrombine » suivant la dénomination de Fuld qui, avec Morawitz, adopte cette seconde opinion.

Voici ce qu'on observe :

Si on additionne le sérum vieilli, inactif, d'un volume égal de soude décinormale, et qu'après un contact d'un quart d'heure on neutralise le mélange par un volume d'acide sulfurique décinormal, on constate que le sérum a retrouvé son pouvoir coagulant; 10 gouttes de sérum coagulent 10 centimètres cubes de solution de fibrinogène en dix minutes. Grâce à la soude, une certaine quantité de thrombine a été émise dans le sérum, au dépens d'une forme inactive. On peut supposer celle-ci antérieure ou postérieure au stade de ferment actif. La première hypothèse, qui revient à admettre le passage d'un excès du proferment du sang dans le sérum, ne se justifie pas. En effet le calcium ne joue ici aucun rôle; si on décalcifie le sérum avant de le traiter par la soude et l'acide, l'activation est tout aussi manifeste, la thrombine formée aussi abondante; il ne s'agit donc pas du proferment que nous connaissons.

Ce n'est pas non plus un autre proferment encore inaperçu. La soude est un moyen d'activation qui ne réussit pas dans le sang (plasma oxalaté). On peut affirmer que l'élément susceptible d'être transformé par elle en thrombine ne fait son apparition qu'après la coagulation, après la naissance du ferment naturel. Il n'existe que dans

le sérum. Mais il existe dans tous. C'est pourquoi l'on admet que cette substance représente la thrombine que le sérum en vieillissant semblait avoir perdue. Métathrombine, dernier stade de l'évolution du ferment, son retour possible à l'activité donne à penser qu'elle est peut-être simplement une forme plus stable de ce ferment.

La thrombine renouvelée par la soude dans le sérum reste active moins longtemps que la première thrombine née dans la coagulation naturelle; ce n'est plus en six jours, mais en deux jours qu'elle perd son pouvoir. Elle redevient métathrombine. On peut encore une fois l'activer par la soude; mais son temps d'activité est plus court. Une troisième activation ne réussit pas. On voit en somme que la tendance de la thrombine à revenir et rester dans sa forme stable s'accuse chaque fois davantage (1).

(1) Schmidt connaissait en partie l'effet des bases-acides sur le sérum; mais il avait opté pour la première hypothèse, celle d'une prothrombine activable. Et il pensait que cette fonction d'activation, remplie dans le sérum par la soude, ne pouvait être spécifique et devait, en se retrouvant dans la nature, relever de substances diverses, zymoplastiques. Là-dessus se base sa théorie; là-dessus aussi la négation du rôle des sels calciques, qu'il ne constatait naturellement pas dans l'activation de sa prothrombine.

L'erreur était de croire que le corps activable existe dans le sang dès le début; Schmidt n'en avait pas de preuve, ne le trouvait pas dans le précipité alcoolique du sang; il dut admettre que l'alcool le détruisait. Or c'est tout le contraire. L'alcool est une base; loin de détruire il active ce que Schmidt appelait prothrombine, ce que nous appelons métathrombine.

Il en résulte des conséquences à signaler au point de vue pratique :

1° Dans le sérum de bœuf que Schmidt traite par l'alcool pour obtenir sa solution de thrombine, il y a de la métathrombine en même temps que de la thrombine. L'alcool, comme le ferait la soude, va l'amener à la forme thrombine; et c'est pourquoi la solution de Schmidt a toujours un pouvoir coagulant beaucoup plus fort que le sérum : tout y est thrombine;

2° La solution de Schmidt perd beaucoup plus vite que le sérum son pouvoir coagulant; en effet la thrombine y est en grande partie sinon pour la totalité une thrombine de seconde formation, c'est-à-dire durant moins longtemps;

3° Enfin, pour la même raison, on comprend que la thrombine, après avoir

En dehors de la thrombine sous ses deux formes active et inactive, le sérum contient du thrombogène. Le sérum vieux, inactif, additionné d'extrait de tissu, c'est-à-dire de thrombokinase, est de nouveau capable de coaguler la solution de fibrinogène. La thrombine qui se forme ne montre qu'une différence avec la thrombine née dans la coagulation naturelle : comme la thrombine que reproduit la soude, elle dure peu; après deux jours le sérum se retrouve inactif.

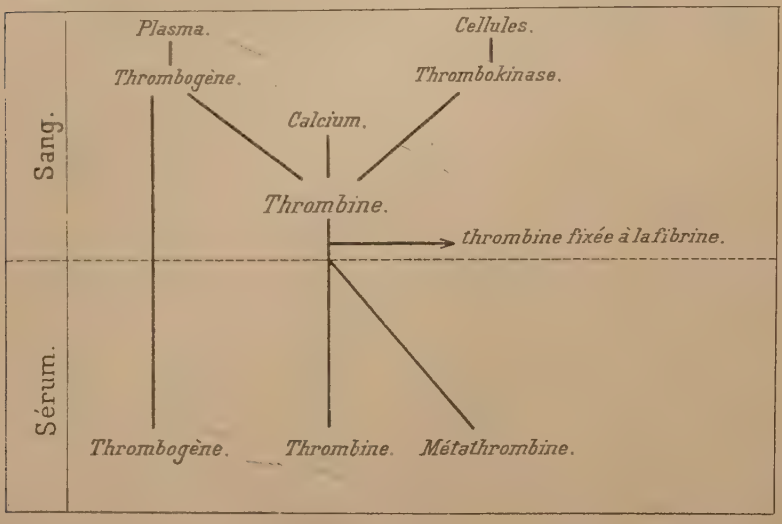
La quantité du thrombogène est considérable. Il faut pour l'activer en totalité un mélange à parties égales de sérum et d'extrait de thymus. Prenons ce mélange 48 heures après, alors qu'il ne contient plus de thrombine active. Toute la réserve de thrombogène ayant été épuisée l'avant-veille, il ne peut subsister dans le sérum qu'un excès de kinase inutile. Mais ajoutons un peu de sérum inactif et n'ayant subi aucun traitement, le mélange coagule la solution de fibrinogène. Ce nouveau sérum apportait du thrombogène, l'excès de kinase du premier a trouvé son emploi.

Prenons encore le sérum saturé de kinase et retombé après 48 heures à l'état inactif. On vérifie que l'extrait de tissu ne peut plus rien sur lui. Mais si l'on traite par la soude, il coagule la solution de fibrinogène, parce qu'il lui restait sa métathrombine. C'est la preuve que la métathrombine et le thrombogène ne peuvent être confondus.

Du reste une différence capitale les sépare encore : dans le sérum comme dans le sang il n'y a pas d'activation du thrombogène sans calcium.

été maintenue contre sa tendance si longtemps dans sa forme active, se refuse, lorsque dans la solution vieillie elle sera métathrombine, à toute activation par la soude. Le pouvoir perdu d'une solution de Schmidt ne peut lui être rendu comme au sérum.

Toutes ces notions, avec la conception qui en sort sur le processus de la coagulation normale, se résument dans le schéma suivant (1) :



IV

L'antithrombine.

Il faut reconnaître avec Morawitz qu'un point de cette théorie reste à déterminer : Y a-t-il ou non de la thrombokinase dans le sérum?

(1) La réalité des deux substances, thrombogène et thrombokinase, a été confirmée par M. Nolf qui les retrouve, mais qui les appelle, en raison de leurs origines respectives probables : hépatothrombine (le thrombogène); leucothrombine et vasothrombine (la thrombokinase).

Mais Nolf se sépare franchement des idées admises sur leur mode de réaction. Pour lui : 1° fibrinogène, leucothrombine et hépatothrombine s'accollent et se précipitent, en présence de calcium, sous la forme d'un corps qui est la fibrine; 2° la thrombine n'est que de la fibrine dissoute; elle agit dans un plasma ou dans un sang en créant des centres de précipitation.

Remarquons-le, la constatation du thrombogène dans le sérum après réaction avec la kinase a pu seulement nous induire à croire que la réaction s'était arrêtée faute de kinase. Si une autre cause quelconque interrompt la réaction d'une façon normale, il devient parfaitement possible que de la kinase inutilisée reste aussi dans le sérum, éloignée du thrombogène (1).

Il est vrai qu'en ajoutant de la kinase au sérum on provoque la formation de thrombine; mais cela prouverait seulement que l'obstacle ne s'oppose à la suite de la réaction que pour les doses normales, relativement faibles, de kinase; tandis qu'il se laisse forcer par les doses énormes de kinase qu'apporte l'extrait de tissu. La notion de l'intervention naturelle d'une substance anticoagulante, d'une

(1) On pourrait croire avant tout que la réaction prend fin par l'épuisement du calcium.

Il est certain que la quantité de calcium dont est pourvu le sang suffit toujours aux besoins de la fonction, à la coagulation qu'un peu de thrombine satisfait largement; mais suffit-elle aussi bien à la saturation du thrombogène? Il semble que non; car l'addition du calcium en même temps que d'extrait de tissu facilite régulièrement et augmente la réaction, c'est-à-dire la quantité de thrombine produite; comme si la dose de calcium dans les conditions naturelles était proportionnée moins au thrombogène disponible qu'à la kinase effective : pour que la kinase de l'extrait de tissu — incomparablement plus puissante que celle du sang — trouve à agir en totalité, il faut un peu plus de calcium.

Mais ici se présente une objection : le calcium n'est pas dans l'expérience une nécessité; l'extrait de tissu, seul, active encore le thrombogène du sérum. Si l'on veut admettre que l'activation s'était interrompue dans le sang parce qu'un élément de la réaction venait à manquer, c'est la kinase avant le calcium qu'on devra donc incriminer.

La conclusion, pour naturelle qu'elle soit, et même indiscutable étant données les conceptions actuelles, ne répond peut-être pas cependant à la vérité. C'est l'occasion de rappeler l'ignorance complète où nous sommes de la nature du rôle joué par le calcium, et l'impossibilité de comprendre des faits tels que l'augmentation légère du pouvoir coagulant que dans un sérum affaibli Hammarsten obtient par l'addition de fortes doses de calcium. Il est permis de supposer que les ruptures d'équilibre produites par l'addition de fortes doses de calcium ou par l'addition de tissu forcent à la réaction des éléments qui s'étaient immobilises. En somme, c'est peut-être une conclusion précipitée que de nier absolument que la quantité de calcium ne puisse être une cause d'interruption dans l'activation du thrombogène.

antithrombine, n'entamerait pas du tout les conclusions de Fuld et de Morawitz. Mais on ne peut méconnaître que les conditions de leurs expériences, mélange de sérum et d'extrait de tissu, sont bien faites pour masquer toute influence de ce genre : d'un côté surabondance de thrombogène, de l'autre kinase de puissance extrême; l'antithrombine qui modérerait la réaction normale ne peut plus rien contre cela. On a vu même une antithrombine pourtant capable d'empêcher la coagulation du sang (l'antithrombine de l'extrait de sangsue) se montrer inférieure au ferment que développe la kinase d'un extrait de tissu.

Nous avons peu de chose à dire de l'antithrombine qu'on provoque dans l'organisme par l'injection brusque de propeptone. Elle est élaborée par le foie : un animal privé de son foie ne réagit plus à la peptone, son sang coagule comme normalement (Gley et Pachon) (1); le foie isolé et détaché avec ses afférents et efférents, puis lavé avec une solution de peptone donne, aux veines sus-hépatiques, un « liquide de peptone » qui empêche *in vitro* la coagulation d'un sang normal (Delezenne) (2).

Il est possible que l'antithrombine du liquide de peptone soit identique à l'antithrombine de l'extrait de sangsue. En tout cas toutes deux neutralisent le fibrinferment suivant le mode quantitatif, *in vivo* et *in vitro*. En exagérant les doses de ferment, soit par addition de sérum

(1) *Soc. biol.*, 23 mai 1896. « Influence du foie sur l'action anticoagulante de la peptone. »

(2) *Arch. physiol.*, p. 655. « Formation d'une substance anticoagulante par circulation artificielle de peptone à travers le foie. »

en abondance, soit par addition d'un peu d'extrait de tissu, on peut toujours dépasser l'action de l'antithrombine et obtenir la coagulation.

D'autres substances anticoagulantes agissent par une voie différente. Le venin de cobra, par exemple, ne paraît pas contenir au moins beaucoup d'antithrombine ; car du sérum additionné de venin coagule la solution de fibrinogène sensiblement aussi vite que du sérum pur. Le sang mélangé de venin reste liquide ; mais un peu de sérum le fait coaguler facilement ; au contraire d'assez fortes proportions de kinase sont nécessaires pour l'amener à une coagulation qui n'est pas toujours parfaite. Ainsi c'est tout l'opposé de ce qu'on observait pour le plasma de peptone et le plasma de sangsue. Un mélange d'extrait de tissu et de venin est impuissant à activer le thrombogène d'un sérum vieilli ; introduit-on le venin seulement après quelques minutes de contact entre la kinase et le sérum, alors l'activation s'est faite et reste acquise, le venin n'a plus d'effet sur la thrombine achevée, le sérum est coagulant. C'est donc contre la kinase, et non plus contre le ferment fait, qu'est dirigée l'action contraire. Le venin de cobra contient une antikinase (1).

L'organisme est apte à produire de l'antikinase comme de l'antithrombine. Que cette antikinase soit ou non la même que celle du venin de cobra, une antikinase se forme en réponse à l'injection d'extrait de tissu, et cause l'incoagulabilité du « plasma de kinase » de Boggs, dont les propriétés de coagulabilité sont exactement comparables avec celles du plasma de venin de cobra.

Une restriction s'impose à ce qui vient d'être dit. L'étude approfondie des plasmas ou des sangs qu'une

(1) Morawitz, *Deutsch. Arch. f. Clin. med.*, LXXX, 1904. p. 340. « Action anticoagulante du venin de cobra. »

substance anticoagulante maintient à l'état liquide, conduit à penser que les deux propriétés d'antithrombine et d'antikinase, si justement distinguées, en fait ne se séparent pas toujours, mais combinent parfois leurs effets l'une prédominant sur l'autre. C'est ainsi que dans le plasma peptoné le processus qui empêche la coagulation n'est pas simple. Une antithrombine est là, capable de neutraliser le ferment; cela est indiscutable. Mais il est frappant de constater que le plasma peptoné contient encore du proferment (Pekelharing). Tout le proferment n'est donc pas devenu thrombine; la production de celle-ci a été limitée. On peut même se demander si l'antithrombine présente serait capable de neutraliser toute la thrombine susceptible d'apparaître dans ce sang si rien d'autre part n'était venu interrompre sa formation. En effet de faibles influences (certainement sans action sur l'antithrombine), telles que la dilution par l'eau distillée, remettent en train la réaction suspendue entre kinase et thrombogène, si bien qu'assez de thrombine apparaît pour faire la coagulation malgré l'antithrombine. Notons que ces influences, quelles qu'elles soient, n'ont de pouvoir qu'en milieu calcique, ce qui nous prouve qu'il s'agit bien du proferment. Enfin, puisqu'on voit quelquefois le plasma peptoné coaguler à la longue spontanément, en dépit des deux obstacles successifs qu'oppose l'anticoagulant de peptone, c'est qu'aucun des deux n'est infranchissable, et l'on ne peut dire au total lequel s'est opposé le plus à la coagulation.

Une dualité d'action se retrouve dans l'extrait de sangsue, mais un peu différente; en dehors de son antithrombine, qui est d'ailleurs plus puissante que l'antithrombine de peptone, l'extrait de sangsue empêche dans le sang la sécrétion de la kinase par les globules,

de sorte que le plasma contient peu ou pas de proferment.

Cependant l'antikinase du venin de cobra a peut-être une action exclusive; nous l'avons vue impressionner la kinase dans l'extrait de tissu pur, et ne pas gêner d'autre part la thrombine du sérum coagulant la solution de fibrinogène. L'antikinase du « plasma de kinase » fait probablement de même.

On peut concevoir que les antithrombines ne contiennent pas d'antikinase proprement dite, dirigée contre la kinase et la neutralisant, mais qu'elles s'opposent seulement à la réaction, peut-être pour des raisons physiques.

Qu'il nous suffise de connaître que le foie secrète contre la peptone une substance qui n'agit pas seulement sur la thrombine, mais encore sur la réaction entre la thrombokinase et le thrombogène.

La question est de savoir si la production de l'antithrombine par le foie est une fonction nouvelle, créée par l'injection de peptone, ou si elle n'est que l'exagération d'une fonction normale (1). Une réponse complète est actuellement impossible, parce qu'une antithrombine normale pourrait encore différer par sa nature de l'antithrombine peptonique. Mais, cette réserve faite, on doit considérer comme certain que le foie sécrète normalement dans le sang une antithrombine agissante. Depuis Claude Bernard on sait que le sang des sus-hépatiques coagule moins vite que le sang des autres vaisseaux.

D'autres considérations ont imposé la même conclusion

(1) Dans le corps complexe qu'est la peptone de Witte le principe le plus actif pour provoquer l'antithrombine est une albumose, l'hétéroprotéose; or dans le sang de la digestion on ne trouve pour ainsi dire pas d'albumoses. Et pourtant on insiste sur deux conditions pour que l'injection de peptone ait son effet; l'une est nécessaire, c'est la rapidité d'injection; l'autre est utile, c'est le jeûne préalable de l'animal. Il semble bien qu'on doive surprendre le foie par le brusque excès d'une influence qu'il connaît déjà.

à Schmidt d'abord, puis aux auteurs qui l'ont suivi, et sans connaître l'antithrombine on l'a partout tacitement admise. Il est difficile de supposer que dans le sang circulant les globules et les hématoblastes ne sécrètent à aucun degré de la kinase. Dans le sang circulant de l'oie cette sécrétion doit être à peu près nulle. Mais il ne peut en être ainsi pour les mammifères, dont le sang sorti pur de la veine coagule en quelques minutes. Les globules manifestent à ce moment une activité de sécrétion bien puissante! Est-il possible qu'une fonction surgisse d'un coup aussi complète, et sans préparation? Un peu de kinase est donc mise en circulation dans le plasma d'une façon constante; mais si peu qu'elle soit, elle s'accumulerait bientôt et pourrait faire naître des thromboses (comme le fait une injection intravasculaire de kinase des tissus), sans l'intervention d'une antithrombine qu'il faut bien admettre.

L'action de l'antithrombine se révèle dans certains plasmas, notamment dans le plasma oxalaté :

Une solution de fibrinogène mélangée d'eau physiologique oxalatée coagule par addition de sérum en une demi-heure; tandis que cette solution de fibrinogène mélangée de plasma oxalaté et additionnée du même sérum reste liquide. Les doses sont identiques de part et d'autres. La teneur de l'eau physiologique en oxalate est même plus forte que celle du plasma. (On peut même vérifier qu'en doublant la dose d'oxalate dans l'eau physiologique ajoutée le sérum n'en coagula ni plus ni moins vite la solution de fibrinogène.) Ce qui gêne l'action du sérum, ce n'est donc pas l'oxalate, mais le plasma. Et dans le plasma ce n'est pas la présence de colloïdes, car les solutions colloïdales essayées n'ont jamais retardé la

coagulation de la solution de fibrinogène par le sérum. Du reste il ne s'agit sûrement pas de causes physiques, qui varieraient peu; le pouvoir anticoagulant du plasma baisse en peu de jours, l'antithrombine vieillit vite. Enfin c'est bien une neutralisation encore d'ordre quantitatif, car le pouvoir anticoagulant du plasma varie proportionnellement à sa quantité relative dans le mélange. On peut préciser; le plasma oxalaté frais neutralise le tiers ou la moitié de son volume de sérum frais, ce qui indiquerait, si l'on veut conclure du plasma oxalaté au sang naturel, que dans la coagulation une part importante du fibrinferment est annihilée par une antithrombine (1).

Des expériences identiques faites avec le plasma d'oie ont montré à Muraschew (2) que ce plasma contient aussi une antithrombine.

Récemment MM. Doyon, Morel et Policard (3) ont extrait l'antithrombine du foie lavé d'un chien. Ils font circuler à travers le foie une solution alcaline (eau 1000 + NaCl 4 + $CO^3Na^2$5); le liquide obtenu est chauffé à 100° pendant 5 minutes, pour détruire tous les agents coagulants : il est alors anticoagulant; un mélange à parties égales de sang normal et de la solution reste liquide indéfiniment. Le principe actif est précipitable par

(1) Morawitz, *Hofmeisters Beitrage*, 1903. « Zur Kenntnis der Vorstufen des fibrinferments. »

(2) *Deutsch. Arch. f. Clin. med.*, 1904, LXXX. « Ueber die Spepifizitat des fibrinfermentes und seiner Vorstufen. »

(3) *Société de Biologie*, 21 janvier 1911. « Nature de l'antithrombine. Préexistence de cette substance dans le foie. »

28 janvier. « Substance anticoagulante du foie. Entraînement de cette substance par une solution faiblement alcaline. »

4 février. « Circulation artificielle dans le foie. Entraînement de l'antithrombine. »

4 mars. « Extraction directe de l'antithrombine du foie. Influence de la congélation. »

l'acide acétique glacial; redissous en eau alcaline, il conserve les mêmes propriétés.

Comme le chauffage à 100°, un vieillissement de 24 heures fait apparaître la propriété anticoagulante de la solution.

M. Blaizot (1) a répété le procédé sur le plasma oxalaté du chien. Le précipité que l'acide acétique détermine dans le plasma, redissous (après deux lavages à l'eau salée) dans la solution de CO^3Na^2, est au bout de 24 heures très anticoagulant. Deux gouttes dans 1 centimètre cube de plasma salé dilué empêchent la coagulation.

En résumé, le rôle pressenti d'une antithrombine dans le sang normal est aujourd'hui bien près de se démontrer Si son degré d'influence dans la coagulation comme aussi son mode d'action au cours du processus restent incertains, c'est une raison de plus pour se garder d'affirmer qu'elle est, contrairement à l'antithrombine de peptone, sans effet sur la réaction de la kinase avec le thrombogène, qu'elle ne peut limiter cette réaction et que le sérum ne contient pas de kinase. Il faut dans toute interprétation d'expérience réserver une part d'influence à l'antithrombine.

Ce serait pour l'organisme une alternative singulière que cette fonction de coagulation, dans laquelle on le verrait partagé entre deux nécessités contraires et également urgentes : maintenir le sang liquide dans la circulation, assurer sa prise immédiate à la première perte sanguine. C'est qu'aussi l'organisme n'opère pas lui-même

(1) *Biologie*, 8 avril 1911. « Extraction de substances anticoagulantes du plasma normal de chien. »

la coagulation. Ce qu'il fait et ce qu'il livre, c'est un sang coagulable; les causes extérieures physiques se chargent du reste. Elles déterminent la coagulation. En un mot, tous les éléments y sont, thrombogène, thrombokinase, calcium; mais ils n'entrent en réaction qu'après une impulsion qui leur vient hors des vaisseaux. Cette impulsion est le contact de corps étrangers « mouillables ». On comprend alors bien mieux que l'organisme s'emploie uniquement à prévenir par son antithrombine la réaction entre les éléments qu'il fournit.

Lorsqu'on recueille le sang d'une veine dans un tube paraffiné, ce sang reste longtemps liquide. Bordet et Gengou (1) en centrifugeant dans le même tube obtiennent un plasma pur, qu'ils décantent dans un verre paraffiné. Le plasma reste liquide pendant 24 heures. Mais si l'on en verse une partie dans un verre non paraffiné, il coagule en quelques minutes. Il contenait donc du calcium, du thrombogène, et aussi de la thrombokinase que les globules avaient sécrétée dans le tube paraffiné (2). La paraffine, ou plutôt l'absence du contact d'un corps mouillable a empêché, non pas la sécrétion de la kinase (3),

(1) *Ann. Inst. Past.*, mars 1901. « Recherches sur la coagulation du sang et les sérums anticoagulants. »

(2) 1° Le plasma paraffiné contient du proferment (thrombogène + kinase), car si l'on oxalate le plasma paraffiné, son transport dans un verre ordinaire ne provoque plus la coagulation; et il faut alors, pour que le contact du verre produise son effet, récalcifier le plasma; 2° il ne contient pas de ferment puisque l'oxalate empêchait la coagulation; et du reste la paraffine ne gêne pas l'action de la thrombine: le sérum fait coaguler le plasma paraffiné.

(3) L'expérience ne prouve pas du tout que le contact du verre soit sans influence aucune sur la sécrétion de la kinase. Sans doute le plasma paraffiné semble contenir du proferment en quantité normale, étant donnée la vitesse de sa coagulation dès qu'on le transporte dans un verre ordinaire. Mais pendant la centrifugation du sang paraffiné, la sécrétion a eu du temps pour se poursuivre et le plasma pour faire provision de kinase; tandis que la coagulation naturelle dans toute cette kinase doit être livrée en un instant. L'influence stimulante du verre est très vraisemblable.

mais la réaction entre la kinase et le thrombogène (1). Cette impulsion, qui est le dernier facteur dans la théorie, est loin d'être négligeable puisque dans les conditions naturelles elle se montre décisive.

La réaction exige d'autre part, pour s'effectuer, certaines conditions de milieu, de concentration saline notamment, qui sont bien entendu celles du sang naturel. Mais si l'on exagère la concentration du sang (par addition de solution saline) au moment où il s'écoule, on rend impossible la coagulation, bien que ce sang possède au complet tous les éléments de la réaction Et par centrifugation on obtient un plasma qui reste liquide, mais dans lequel on peut provoquer la réaction, avec la coagulation qui s'en suit, en ramenant sa concentration saline à la normale.

Tel est le plasma salé.

V

Le plasma salé.

On recueille trois parties de sang dans une partie d'eau salée à 20 °/₀, de sorte que le mélange se trouve salé à 5 °/₀ (2). Il est centrifugé aussitôt et jusqu'à limpidité absolue, puis décanté. Le plasma est rouge — en raison de l'hémolyse — d'une intensité de coloration du reste variable. Il est incoagulable.

Additionné d'eau distillée de façon que le taux de sel s'abaisse et se rapproche du taux normal du sang, le

(1) On assimile l'endothélium vasculaire à la paraffine pour son influence évidente sur le maintien de l'état liquide du sang (expérience du sang de la jugulaire de cheval entre deux ligatures).

(2) En réalité à 5,75 °/₀ si l'on tient compte du taux salin des trois parties de sang.

plasma redevient coagulable; par exemple l'addition de 4 p. d'eau distillée à 1 p. de plasma salé rétablit le taux de 1 °/₀ environ, et provoque la coagulation. Mais les éléments de coagulation du sang recueilli se trouvent alors très dilués, affaiblis, et la prise en masse du mélange se fait lentement, en 40 minutes en général.

Le plasma salé se conserve sans grande altération durant deux semaines. Il perd un peu de sa transparence, mais il garde intactes sa liquidité comme sa coagulabilité par la dilution.

Bordet et Gengou ont étudié le plasma salé et en ont précisé les caractères :

1° Si au plasma salé on ajoute de l'oxalate en même temps que l'eau distillée, l'effet coagulant de la dilution n'est plus obtenu. L'oxalate, nous le savons, n'empêche pas l'action de la thrombine achevée; la thrombine n'existe donc pas dans le plasma salé.

2° Au plasma salé dilué et oxalaté restituons le calcium, la coagulation se produit. C'est toujours la même expérience que nous retrouvons : ce plasma qui, sans addition de ferment, par la simple intervention du calcium fait naître du ferment, contenait du proferment (thrombogène + kinase). Et le plasma salé, lorsqu'on ne l'a pas oxalaté, contient du calcium, du thrombogène et de la kinase. Evidemment le taux de sel excessif empêche seulement la réaction entre ces éléments (1).

3° Le caillot du plasma salé dilué donne un sérum riche en fibrinferment, car ce sérum, oxalaté, coagule le plasma oxalaté. Combien de temps après l'addition d'eau ce fer-

(1) Le mémoire de Bordet et Gengou étant antérieur aux travaux et aux conclusions de Morawitz et de Fuld, ils ne distinguent pas dans le proferment le thrombogène et la kinase, et au lieu de réaction entre ces deux éléments, parlent seulement de la transformation du proferment en ferment; ce qui ne change rien.

ment apparaît-il dans le plasma salé, ou si l'on veut, combien de temps demande le ferment une fois apparu pour achever la coagulation?

Nous savons que dès l'instant où du ferment fait existe dans un plasma, l'oxalate ne peut plus empêcher la coagulation de ce plasma. Bordet et Gengou préparent six échantillons identiques de plasma salé et dilué, qui se trouvent tous à ce moment dans des conditions égales pour coaguler. Mais ils ajoutent de l'oxalate dans le premier échantillon après 2 minutes, dans le deuxième après 10 minutes et dans les suivants successivement après 20, 30 et 35 minutes. Le sixième échantillon reste sans addition. Après 40 minutes il est coagulé. La coagulation est légèrement retardée dans le cinquième tube (oxalaté 35 minutes après la dilution). Tous les autres échantillons restent liquides, incoagulables. Ainsi le ferment demande plus de 30 minutes pour se former, et un peu plus de 5 minutes pour achever la coagulation. On peut par l'oxalate non seulement prévenir la coagulation du plasma salé dilué, mais arrêter le processus, pouvu qu'il n'existe pas encore de ferment fait.

MM. Bordet et Gengou utilisaient le plasma salé surtout dans le but de reconnaître et préciser le rôle du contact des corps étrangers sur la transformation du proferment en ferment, en dehors de toute influence sur les éléments figurés. Nous avons vu plus haut de quelle importance sont leurs conclusions. Ajoutons seulement ici que ce rôle du contact se montre nettement dans le plasma salé; le plasma salé dilué commence toujours sa coagulation par la paroi du verre qu'il double peu à peu complètement d'un sac de fibrine, avant de gagner plus tard le centre de la masse liquide. La paroi du verre n'influence pas l'action mais la formation de la thrombine. Dans un

verre où la coagulation à déjà fait un sac fibrineux contre la paroi, détachons avec un agitateur ce sac, et remuons le plasma liquide; une prise totale survient très rapidement, parce que le ferment (qui existait contre la paroi et pas encore dans la masse liquide) a été mélangé à tout le plasma.

Nous pouvons résumer déjà ces premières notions : le plasma salé à 5 °/₀ possède tous les éléments de coagulation, le calcium, le thrombogène, la thrombokinase. Mais l'excès de sel empeche la réaction entre ces éléments. Si on dilue le plasma dans quatre parties d'eau, le taux salin revient au chiffre normal de 10 °/₀ et la réaction commence. Elle se fait lentement. Elle débute par les parties du plasma qui se trouvent en contact avec les parois du verre ou du tube; et du ferment apparait là, et y produit de la fibrine. Cependant dans les parties du plasma non en contact avec le verre, l'activation du thrombogène un peu retardée se poursuit, et le ferment qui finalement en résulte, achève la coagulation de la masse totale du liquide. Le ferment n'est constitué dans le plasma qu'après 30 minutes de réaction; mais son action complète s'effectue alors en peu d'instants, de sorte que la coagulation complète dure en tout 40 minutes.

Dans un dernier mémoire (1) Bordet et Gengou étudient l'effet du sérum sur la coagulation du plasma salé. Le sérum qu'ils emploient est toujours du sérum de plasma salé (2), de telle sorte que le sérum se trouve agir dans son milieu d'origine. On l'obtient en battant avec l'agitateur de verre du plasma salé dilué en train de coaguler,

(1) *Annales de l'Inst. Past.* 1904. « Recherches sur la coagulation du sang. » (Quatrième mémoire sur le pouvoir coagulant du sérum.)

(2) C'est toujours de ce sérum que nous voudrons parler au cours de l'exposé suivant de leurs expériences.

jusqu'au moment où toute la fibrine s'est attachée à la baguette; on s'assurera dans la suite que de nouvelle fibrine n'est pas apparue, que le liquide est bien du sérum. Ce sérum contient de la thrombine ou fibrinferment, car il agit parfaitement en milieu décalcifié ; il coagule le fibrinogène d'un plasma salé dilué oxalaté (1).

Nous avons appris que le pouvoir coagulant du sérum sanguin naturel faiblit vite et devient nul au bout de quelques jours, parce que la quantité active de la thrombine a diminué. Dans le sérum de plasma salé l'atténuation du ferment est particulièrement rapide. Par exemple le sérum employé dix minutes après le battage du plasma dilué, coagule le plasma d. oxalaté en 3 minutes à peine, plasma et sérum étant en volumes égaux. Le même sérum, un quart d'heure après, ne fait plus la coagulation qu'en 30 minutes; et trois à sept heures après, en 2 ou 3 heures.

MM. Bordet et Gengou constatent d'abord que s'ils ajoutent de leur sérum à du plasma salé qu'ils viennent de diluer, le plasma, au lieu de coaguler comme d'habitude en 40 minutes, coagule en quelques minutes à peine.

Il est naturel de penser que le ferment du sérum survenu, devançant le ferment du plasma qui devait naître au bout de 30 minutes, a tout de suite et tout simplement agi sur le fibrinogène, comme il fait dans une solution de fibrinogène ou encore dans le plasma s. dilué oxalaté.

Mais quelques heures plus tard Bordet et Gengou répètent l'expérience avec le même sérum. On devine que ce sérum va se montrer très affaibli; et en effet il ne coagule plus le plasma s. d. oxalaté qu'en 3 heures, au lieu de 3 minutes. Mais le curieux, c'est qu'il coagule le plasma

(1) Disons une fois pour toutes que, lorsqu'on fait agir du sérum en milieu oxalaté, on a toujours soin de l'oxalater lui-même avant d'opérer le mélange avec le plasma.

s. dilué (et non oxalaté) toujours en quelques minutes à peine, c'est-à-dire aussi vite que la première fois. Et ce résultat, on le retrouve douze heures après, le lendemain, le surlendemain. Ainsi, frais ou vieux, riche ou pauvre en thrombine, le sérum garde à l'égard du plasma s. dilué le même pouvoir coagulant. Ce pouvoir ne change pas avec la valeur du ferment du sérum ; aussi ne peut-on croire que ce ferment soit, par son action ordinaire sur le fibrinogène, l'auteur unique de la coagulation ; on ne peut croire que l'influence directe et immédiate de la thrombine du sérum sur le fibrinogène du plasma soit toute l'explication de cette accélération énorme qu'apporte le sérum à la coagulation du plasma salé dilué.

Il faut supposer que du ferment autre que celui du sérum, et un ferment frais et des plus actifs, a fait la coagulation en quelques instants. Ce ferment est né du plasma, de la même façon peut-être que dans la coagulation spontanée du plasma dilué, mais infiniment plus vite. Alors le sérum n'apparaît plus comme intervenant à la manière d'une pure solution de thrombine, mais comme accélérant la transformation normale du proferment en ferment dans le plasma dilué. Il hâte la production de la thrombine ; il possède, disent Bordet et Gengou, un pouvoir excito-producteur.

Voici une expérience qui prouve que le sérum fait bien naître du ferment au dépens du plasma salé dilué.

On utilise un sérum vieux d'un jour, ne coagulant le plasma s. d. oxalaté qu'en 3 heures au moins.

A du plasma salé dilué ajoutons 1/10 de ce sérum, que nous désignerons par la lettre V. Trois minutes après la coagulation est près de s'achever. Battons le mélange pour le défibriner et en avoir le sérum, que nous appellerons sérum N. Si le ferment du sérum V a seul opéré cette

coagulation, nous devons le retrouver à peu près le même dans le sérum N; il est toutefois à prévoir que nous le retrouverons plus faible encore, car il est maintenant dilué (nous avions mis 1 partie de sérum V pour 9 parties de plasma dilué). Ajoutons le sérum N à du plasma s. d. oxalaté : il le coagule en 3 minutes! Le sérum V coagulait le plasma s. d. oxalaté en 3 heures. Assurément le sérum N n'est pas une dilution du sérum V. Il est infiniment plus riche en ferment. Et c'est cette abondance inattendue de ferment qui explique la coagulation si rapide du mélange de plasma s. dilué et de sérum vieux. Ce ferment nouveau est le ferment qui devait naître dans le plasma dilué spontanément. En effet, si immédiatement après les 40 minutes nécessaires à la coagulation spontanée d'un plasma s. dilué on prend le sérum de cette coagulation, et qu'on l'ajoute à du plasma s d. oxalaté dans les proportions où l'on ajoutait tout à l'heure le sérum N, on obtient encore un caillot en 3 minutes. C'est donc bien la même quantité de ferment, c'est le même ferment dans le sérum N et dans le sérum de coagulation spontanée. Seulement dans le dernier le ferment s'est fait et a agi en 40 minutes, dans le premier en 3 minutes grâce à l'excito-production qu'à déterminée le sérum V (1).

(1) Voici l'expérience de Bordet et Gengou textuellement rapportée :

« Commençons par nous procurer du sérum par coagulation spontanée et défibrination d'un mélange de quatre parties d'eau distillée et d'une partie de plasma salé à 5 °/₀. Attendons un certain temps (4 ou 5 heures par exemple; au reste l'expérience donne les mêmes résultats si l'on se sert de sérum âgé d'un jour ou davantage), au bout duquel le sérum oxalaté à 1 °/₀₀ ne coagule plus que fort lentement (2 ou 3 heures environ), volume égal de plasma dilué oxalaté également à 1 °/₀₀. Appelons ce sérum vieilli, sérum V.

A ce moment versons dans un tube A, 4/10 de centimètre cube de sérum V et dans un tube B, 4/10 de centimètre cube de la solution de NaCl à 1 °/₀₀; on peut aussi mettre dans ce tube B, au lieu de cette solution, 4/10 de centimètre cube de sérum V rendu inactif par un chauffage préalable à 58°. Préparons ensuite une certaine quantité de plasma dilué par mélange d'un volume de plasma salé à 5 °/₀ (identique à celui dont on s'est servi pour obtenir le

Ce qui montre encore que le sérum vieux agit sur le proferment, c'est que son influence n'est plus manifeste

sérum V), et de quatre volumes d'eau distillée. Dès qu'il est obtenu, versons-en 4 centimètres cubes dans le tube A et dans le tube B.

La coagulation s'effectue très rapidement, en 3 ou 4 minutes, dans le tube A ; dès qu'elle se montre défibrinons au moyen d'une baguette de verre ; pour que tout soit comparable, pratiquons la même opération sur le liquide B (il ne s'agit ici que d'un simulacre de défibrination, car ce liquide ne se coagule pas à ce moment). Attendons encore quelques minutes, pour être certains que le sérum obtenu au dépens du liquide A ne se coagule plus (ce dont on assure d'ailleurs encore ultérieurement) ; appelons ce sérum récemment formé, sérum N ; quant au plasma dilué du tube B, il ne s'est point modifié, car une dizaine de minutes seulement s'est écoulée depuis que le plasma salé a été mêlé à l'eau distillée.

Prélevons alors 9/10 de centimètre cube du sérum N, que nous versons dans un tube C contenant déjà 1/10 de centimètre cube d'oxalate sodique à 1 °/₀ ; transportons de même, quelques instants après, 9/10 de centimètre cube du liquide B dans un tube D contenant la même dose d'oxalate ; enfin, mélangeons encore dans un tube E des doses correspondantes d'oxalate et de sérum V (identique à celui dont on s'est servi au début de l'expérience).

Laissons, dans les tubes C, D, E, le contact avec l'oxalate se prolonger pendant le même temps (5 ou 7 minutes par exemple) au bout duquel nous versons, dans chacun de ces 3 tubes, 1 centimètre cube de plasma dilué oxalaté à 1 °/₀₀ (préparé encore au dépens de la même provision de plasma salé à 5 °/₀). Le contenu du tube C se coagule en bloc en 3 minutes environ ; celui du tube D reste indéfiniment liquide ; celui du tube E ne se coagule que très lentement, au bout de 2 à 3 heures par exemple.

Mais bientôt le liquide B subit la coagulation spontanée ; défibrinons-le et éprouvons le pouvoir coagulant de ce nouveau sérum (ou l'oxalate comme il a été dit précédemment) sur le plasma oxalaté ; en même temps recommençons le même essai pour ce qui concerne le sérum N. Nous constaterons que ce dernier s'est déjà affaibli (en raison de la conservation) et que la coagulation, sous son influence, du plasma oxalaté exige environ 15 minutes ; actuellement, le sérum le plus actif, capable de coaguler le plasma oxalaté en 3 minutes environ est celui qui provient du tube B, et qui est donc le plus récemment obtenu ; il s'affaiblit du reste ultérieurement comme le fait le sérum N.

L'expérience ci-dessus résumée démontre nettement que l'addition d'un peu de sérum à du plasma dilué a comme conséquence la transformation rapide en ferment du proferment du plasma, transformation qui ne se serait accomplie sans le secours du sérum qu'au bout d'un temps beaucoup plus long. Du fibrinferment de nouvelle formation, et par conséquent très actif à l'égard du plasma oxalaté, apparait en abondance ; à ce moment, le même plasma, non additionné de sérum, ne renferme encore aucune trace de fibrinferment.

En d'autres termes, du plasma dilué auquel on ajoute un peu de sérum V, et qui se coagule, fournit, en un laps de temps bien inférieur à celui qu'aurait exigé, en l'absence du sérum, la transformation du proferment, un sérum N qu'on ne saurait considérer comme une simple dilution du sérum V dans un liquide inerte. Les deux fibrinferments, celui qu'apporte le sérum V, celui qui

en milieu décalcifié. Le sérum vieux n'intervient plus alors que par le peu de ferment qu'il a conservé actif; et il réalise la coagulation d'un volume égal de plasma s. d. oxalaté en 2 ou 3 heures. Et si l'on veut prendre le sérum de cette coagulation, si l'on défibrine et qu'on éprouve ce sérum immédiatement, encore frais, comme on éprouvait tout à l'heure le sérum X sur le plasma s. d. oxalaté, on constatera que ce nouveau sérum ne coagule le plasma s. d. oxalaté qu'en 1 ou 2 jours. En comparaison du sérum V le ferment a donc diminué de quantité. Cette fois c'est bien une simple dilution du sérum V. D'autre thrombine ne pouvait se former dans ce milieu décalcifié, même avec le secours du sérum excito-producteur.

De la même manière que dans le plasma s. dilué pur on peut, dans le plasma s. dilué additionné de sérum, non seulement prévenir mais arrêter la production du ferment du plasma qui, pour être précoce, n'est pas instantanée; en ajoutant de l'oxalate immédiatement après le sérum ou dans la minute qui suit, on arrive avant que le ferment du plasma ne soit apparu, ce qui ne laisse au mélange, pour coaguler, que le ferment du sérum. Celui-ci étant vieux, la prise en caillot se fait attendre un jour ou deux.

En se tenant à ces résultats, la formule est simple : le plasma salé qu'on dilue d'eau distillée, produit du fibrinferment au dépens de son proferment, par un travail lent

vient de se former, se distinguent l'un de l'autre par leur âge, c'est-à-dire par leur pouvoir coagulant en milieu oxalaté, ainsi qu'en témoigne la comparaison des tubes C et E.

Ajoutons qu'il se produit, sous l'influence excito-productive du sérum V, autant de fibrinferment qu'il s'en forme normalement dans la coagulation spontanée.

En effet, le sérum X se montre, lorsqu'il est bien frais, tout aussi actif que le sérum également frais, résultant de la coagulation spontanée du liquide B. Il est fort vraisemblable que la transformation affecte, dans l'un et l'autre cas, la totalité du proferment. »

qui ne s'achève qu'après une demi-heure, qui ne s'engage et ne se poursuit qu'avec la présence continue du calcium. L'intervention d'un peu de sérum facilite la transformation du proferment, qui devient beaucoup plus rapide, tout en restant soumise aux mêmes nécessités de milieu.

Néanmoins il est bon de connaître les résultats opposés que peuvent donner les mêmes expériences exécutées d'une façon à peine différente.

Le procédé des expériences précédentes était celui-ci : On oxalate 1 centimètre cube de sérum vieux à 1 °/₀₀ ; on oxalate 1 centimètre cube de plasma s. d. à 1 °/₀₀ ; on mélange les deux. Dans ces conditions le milieu est oxalaté à 1 °/₀₀, l'excito-production ne peut s'exercer, et le sérum ne vaut que par sa thrombine propre; aussi le mélange ne se coagule-t-il qu'avec une extrême lenteur. Opérons autrement : qu'on oxalate à 2 °/₀₀ 1 centimètre cube de plasma salé dilué; puis, qu'on ajoute 1 centimètre cube de sérum vieux. Le mélange est encore oxalaté à 1 °/₀₀. Pourtant il se coagule en quelques minutes.

Pour connaître le rôle du calcium, la première manière est évidemment la bonne. Et la formule à laquelle elle conduit est vraie. Mais la deuxième est intéressante ; on y voit l'excito-production obtenir son effet (non complet sans doute (1) mais avancé déjà) plus vite que l'oxalate n'obtient la décalcification complète. Un liquide introduit (sérum) a prêté son milieu aux éléments d'un liquide recevant (plasma) et les en a fait bénéficier pendant quelques instants.

L'excito-production n'est pas spéciale au sérum de

(1) Ce n'est pas en 3 minutes exactement, comme dans un plasma s. dilué gardant sa chaux, mais en quelques minutes, que le sérum produit la coagulation.

plasma salé. Son action se retrouve dans le sérum naturel.

Le sérum possède donc deux propriétés distinctes ; l'une s'exerce directement sur le fibrinogène, l'autre s'exerce sur le proferment qu'elle pousse à la transformation en ferment. La première disparaît en quelques jours dans le sérum naturel, en quelques heures dans le sérum de plasma salé ; la deuxième persiste, on peut dire entière, pendant beaucoup plus longtemps, car, plusieurs jours après qu'on a recueilli le sérum, on y retrouve encore une excito-production très puissante.

Mais malgré cette inégalité de résistance aux causes de destruction ou d'affaiblissement, Bordet et Gengou pensent que les deux propriétés doivent être attribuées à un seul principe, le ferment ; car le chauffage agit également sur toutes deux, la température de 58° supprime l'excito-production d'un sérum en même temps que son action de thrombine ; et l'excito-production n'est pas manifeste dans le plasma dilué, et n'apparaîtrait donc, comme le ferment, que dans le sérum.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE

Nous avons appliqué la méthode du plasma salé à l'évaluation de la coagulabilité du sang humain.

Du sang qu'on veut étudier on fait un plasma salé dont on recherche ensuite, dans différentes dilutions, la vitesse et la facilité de coagulation.

La préparation du plasma salé est faite exactement suivant les indications de MM. Bordet et Gengou : mélange d'un quart d'eau salée et de trois quarts de sang. Dans un tube à centrifuger où l'on a préalablement introduit 5 centimètres cubes d'eau salée à 20 °/₀ (1), on recueille 15 centimètres cubes de sang d'une ponction veineuse faite avec une aiguille assez large pour un écoulement facile. On retire le tube quand le sang a atteint un niveau marqué d'avance, qui correspond à 20 centimètres cubes de liquide total.

On pourrait encore mélanger 2,5 centimètres cubes d'eau salée et 7,5 centimètres cubes de sang (ce qui donnerait toujours une concentration saline finale de 5 °/₀) pour épargner au malade une soustraction sanguine de 15 centimètres cubes. Mais on ne peut faire moins, car il faudra disposer de 4 ou 5 centimètres cubes de plasma, et il y aura naturellement à déduire du volume du mélange la masse des éléments figurés.

(1) NaCl pur et sec, dissous dans l'eau distillée.

Avant de retirer l'aiguille de la veine, il est bon de prendre un peu de sang pur dans deux ou trois tubes à hémolyse, afin de connaître la vitesse de la coagulation naturelle.

La centrifugation, qu'on doit en principe commencer immédiatement, mais qui peut néanmoins être retardée sans grand inconvénient d'un quart d'heure ou d'une demi-heure, sera poussée jusqu'à limpidité absolue du plasma, qu'on décante alors avec une pipette à boule, sans prendre la couche touchant aux globules (1).

Le procédé par lequel nous avons évalué la coagulabilité du plasma, consiste à le répartir dans six tubes à essai ordinaires, chacun contenant 0,5 centimètre cube de plasma, et à ajouter des quantités d'eau distillée croissantes : 1 centimètre cube ; 1,5 centimètre cube ; 2 centimètres cubes ; 3 centimètres cubes ; 4 centimètres cubes ; 5 centimètres cubes ; pour que les mélanges se fassent tout de suite, chaque tube immédiatement après avoir reçu sa quantité d'eau est secoué deux ou trois fois ; après quoi on n'a plus qu'à constater quels mélanges coagulent et quel temps a demandé chaque coagulation.

La concentration saline est :

Dans le	1er	tube, de	1,66 %	(0cc,5 de pl.	salé à	5 %	+ 1cc	d'eau dist.
—	2e	—	1,25 %	—	—		+ 1,5	—
—	3e	—	1 %	—	—		+ 2	—
—	4e	—	0,7 %	—	—		+ 3	—
—	5e	—	0,55 %	—	—		+ 4	—
—	6e	—	0,45 %	—	—		+ 5	—

(1) Les répartitions de liquide sont toujours faites avec des pipettes aussi propres et sèches que possible.

La première dilution coagule rarement, 1,66 °/₀ est une concentration excessive. Dans les plasmas que nous avons considérés comme normaux, les plus nombreux, toutes les autres dilutions coagulent, mais plus ou moins vite. C'est presque toujours la quatrième qui se prend avant les autres; 0,7 °/₀ paraît donc être la concentration optima. Les exceptions à cette règle ne nous ont pas semblé du reste avoir une signification nette, en rapport avec la coagulabilité du plasma. En général on voit, au fur et à mesure qu'on s'éloigne de part et d'autre de cette concentration optima, s'allonger de plus en plus le temps de coagulation, de sorte que la courbe est la suivante :

A 1,66 °/₀ = incoagulable.
1,25 °/₀ = coagulé en 53 minutes.
1 °/₀ = — 34 —
0,7 °/₀ = — 30 —
0,55 °/₀ = — 43 —
0,45 °/₀ = — 54 —

Tel est le type de coagulation d'un plasma salé humain normal. Ces cinq chiffres varient bien entendu, ne donnent pas des courbes superposables. Il arrive que deux concentrations voisines se vaillent à peu près et que la vitesse de coagulation soit la même dans les deux. On ne sera pas trop surpris de constater souvent (dans une expérience sur cinq) que, dans la série des cinq dilutions qui coagulent, l'une d'entre elles présente un léger retard, ou même un retard marqué sur les autres. Par exemple un plasma coagule :

A 1,25 °/₀ = en 38 minutes.
1 °/₀ = 43 —
0,7 °/₀ = 27,5 —
0,55 °/₀ = 36 —
0,45 °/₀ = 45,5 —

Ce plasma est pourtant comparable au précédent ; de la première à la dernière dilution coagulée les temps de coa-

gulation s'échelonnent entre vingt minutes et une heure; et si l'on voulait faire une différence, ce serait, sur l'ensemble des chiffres, le dernier plasma le plus coagulable ; l'anomalie est donc dans la dilution salée à 1 °/₀ qui n'a coagulé qu'en 43 minutes, on peut dire plus lentement qu'elle n'aurait dû.

Cette irrégularité ne tient pas au plasma, on peut la rencontrer dans le premier essai d'un plasma et ne plus la retrouver dans un deuxième essai fait en même temps ou une heure après ; malgré tout le soin qu'on aura apporté au nettoyage des tubes, il faut bien croire que c'est au tube qu'elle doit être attribuée.

Cela suffit en tout cas à montrer qu'une évaluation basée uniquement sur la vitesse de la coagulation, notamment sur une moyenne de vitesses à établir entre les dilutions coagulées, ne saurait fournir qu'une précision artificielle. La restriction paraît encore plus nécessaire lorsqu'il faut juger entre deux plasmas qui coagulent de la façon suivante :

Plasma A.

1,66 °/₀ = incoagulable.
1,25 °/₀ = —
1 °/₀ = coagulé en 2 heures.
0,7 °/₀ = — en 49 minutes.
0,55 °/₀ = — 90 —
0,45 °/₀ = — en 2 heures.

Plasma B.

1,66 °/₀ = incoagulable.
1,25 °/₀ = —
1 °/₀ = —
0,7 °/₀ = coagulé en 90 minutes.
0,55 °/₀ = — 90 —
0,45 °/₀ = — en 2 heures.

La vitesse moyenne de coagulation du plasma A serait de 94 minutes, celle de B de 100 minutes. Il est évident qu'il existe entre eux plus qu'une différence de vitesse de

6 minutes sur un temps d'une heure et demie : à 1 °/₀ l'un coagule, l'autre non.

La vitesse de coagulation ne peut donc entrer qu'en partie dans l'appréciation de la coagulabilité. On ne tiendra compte, pour une expérience, que de la première dilution coagulée. Peu importe que celle-ci ne soit pas invariablement à la concentration de 0,7 °/₀, que la première coagulée puisse être parfois la dilution salée à 1 °/₀, ou à 0,55 °/₀ ; la vitesse de cette première coagulation donne évidemment la mesure de ce qu'un plasma est capable de réaliser dans les conditions les plus favorables.

On trouve un deuxième élément d'appréciation dans les limites de concentration saline entre lesquelles la coagulation est possible. Nous avons vu déjà deux plasmas coaguler entre 1,25 °/₀ et 0,45 °/₀ ; et, nous l'avons dit, ce sont les limites de coagulabilité normales ; un autre plasma coagulait seulement entre 1 et 0,45 °/₀, un troisième entre 0,7 et 0,45. On trouve des plasmas dont une seule dilution coagule dans toute la série. On en trouve quelques-uns qui sont tout à fait incoagulables. Les différences sont donc bien accusées.

C'est aux limites de coagulabilité qu'on accordera la plus grande valeur ; elles indiquent des différences plus grosses. Assurément l'opposition entre coagulé et incoagulable a un caractère absolu qui ne se trouve pas dans une inégalité de vitesses ; aussi n'a-t-on plus à craindre là des irrégularités de hasard. Une seule fois nous avons vu un plasma dont une dilution, à 1 °/₀, restait liquide entre deux dilutions coagulées. Ainsi un avantage qui fera préférer cet élément d'appréciation, est la sécurité avec laquelle on peut accepter les résultats d'une unique expérience.

Mais les limites de la coagulabilité concordent à peu

près dans leurs variations avec les inégalités de vitesse de la première coagulation. On remarquera, sur les exemples donnés, que dès que ces limites se resserrent, la première coagulation devient plus lente. A cause de cette concordance, nous aurions cru avoir tort en négligeant l'élément de vitesse, comme trop sujet à varier. Nous dirons plus loin jusqu'où vont ces variations. Avant tout il faut, puisqu'on mesure la durée d'un phénomène, convenir du signe qui marquera sa fin, savoir reconnaître que la coagulation est accomplie.

Lorsqu'on regarde dans un tube de plasma dilué de quelle façon commence et progresse le travail de la coagulation, il faut toujours attendre au moins 10 à 15 minutes avant de pouvoir observer un phénomène quelconque. Au bout de ce temps on constate, en inclinant le tube, que le plasma a toujours la même fluidité; mais le long de la ligne circulaire où la surface du liquide rencontrait la paroi, on trouve sur le verre une traînée gélatineuse courte d'abord, puis, une minute après, plus longue, et bientôt dessinant une bague complète. C'est la fibrine. Il y a dès ce moment du fibrinferment dans le plasma. On pourra suivre les progrès de la gélification qui se propage au-dessous de la bague primitive pour former contre le verre un sac transparent, et qui s'avance en même temps à la surface du plasma. Avant que le centre de cette surface soit pris, on peut quelquefois, par le diaphragme gélatineux encore ouvert, vider tout le contenu liquide du sac presque achevé. Le diaphragme se ferme. La formation de la fibrine progresse alors de haut en bas; un disque

blanchâtre apparaît sous la surface et s'épaissit peu à peu. A un moment l'épaisseur du disque — sa solidité par conséquent — suffit à porter le poids du liquide si on renverse le tube; rien ne s'écoule. Enfin le voile fibrineux, gagnant toujours, envahit le fond et la masse entière; et la prise est totale.

On voit qu'il n'y a dans cette marche par degrés, même après que du fibrinferment existe, rien d'explosif. Il faut toujours plus de 5 minutes, après l'apparition des premières traces de fibrine à la paroi, pour qu'on puisse renverser le tube sans que le disque superficiel s'effondre. Et il faut encore quelques minutes ensuite pour l'achèvement de la coagulation.

Il semblerait assez logique de distinguer deux phases, que sépare nettement l'apparition de la première trace de fibrine, indice de l'existence du fibrinferment. Dans la première phase le ferment s'élabore, dans la seconde il agit.

Mais considérons la marche de la coagulation dans la série des concentrations salines d'un plasma. La dilution à 0,7 °/₀ coagule la première; et pourtant ce n'est pas elle qui possède la première sa bague ou sa trace gélatineuse à la paroi; les dilutions à 1 °/₀ et à 1,25 °/₀ la possèdent en général avant elle.

Dans un plasma nous noterons :

à 1,25 °/₀ une trace de fibrine après 16 minutes et la coagul. après 50 minutes.
à 0,7 °/₀ — 24 — — 39 —

Ainsi plus le plasma serait dilué, plus la phase d'élaboration du ferment serait longue, mais plus la phase d'action serait courte. Plus il y aurait d'eau ajoutée au plasma, plus le ferment naîtrait difficilement (ce qui est en contradiction avec d'autres expériences sur le plasma salé) et plus il agirait vite (ce qui est en contradiction avec ce

qu'on sait de l'affaiblissement des ferments par la dilution).

Il y a donc lieu de rechercher si réellement la dilution à 0,7 °/₀ n'a de fibrinferment qu'après 24 minutes, quand apparaît sa première fibrine, ou si à ce moment elle n'en contiendrait pas au contraire déjà plus que la dilution à 1,25 °/₀, ce qui expliquerait le résultat final.

A deux dilutions à 1,25 °/₀ et 0,7 °/₀ du même plasma, préparées en même temps que les précédentes et qui en seront respectivement au même point de leur coagulation, ajoutons vers la vingt-quatrième minute une dose d'oxalate telle que chacun des deux mélanges soit oxalaté à 1 °/₀₀. Toute formation nouvelle de ferment est dès lors impossible, et chacune des deux dilutions oxalatées devra achever sa coagulation avec la quantité de ferment dont elle disposait à la vingt-quatrième minute. Or la dilution à 1,25 °/₀ reste liquide, avec sa bague de fibrine antérieurement formée; et la dilution à 0,7 °/₀ coagule complètement. Celle-ci contenait donc, à la vingt-quatrième minute, plus de ferment que la dilution à 1,25 °/₀.

On peut admettre que la dilution à 1,25 °/₀ ne possédait, au moment d'ajouter l'oxalate, aucune trace de ferment dans toute la masse liquide ne touchant pas au verre; mais on ne peut nier qu'elle avait en revanche élaboré déjà beaucoup de ferment contre la paroi. Tout s'est passé comme si elle avait ressenti le contact du verre plus vivement que la dilution à 0,7 °/₀.

MM. Bordet et Gengou disent que « le plasma mouille les objets beaucoup plus facilement que l'eau pure ». Il nous semble que cela explique l'influence du verre inégale suivant les dilutions. Plus la proportion de plasma est grande dans un mélange, plus ce mélange mouillera la paroi et se trouvera sensible à son contact. Quand la pro-

portion de plasma est très faible, il arrive que le verre semble avoir perdu toute influence ; ainsi à 0,45 °/₀ (0,5 centimètre cube de plasma + 5 centimètres cubes d'eau) la coagulation se fait souvent sans qu'à aucun moment on ait pu noter une trace gélatineuse sur la paroi du tube. D'autre part quand le plasma est en forte proportion, à 1,66 °/₀ (0,5 centimètre cube + 1 centimètre cube d'eau), la paroi prend assez d'action pour déterminer la formation d'un sac quelquefois complet dans lequel le plasma reste indéfiniment liquide.

Voici, complétée, la série des dilutions du plasma donné plus haut en exemple :

	Première trace de fibrine après :	Coagulat. après :
A 1,66 °/₀ (0,5 pl. + 1 eau)	30 minutes	Incoagulable.
1,25 °/₀ (0,5 + 1, 5)	16 —	50 minutes.
1 °/₀ (0,5 + 2)	20 —	50 —
0,7 °/₀ (0,5 + 3)	24 —	39 —
0,55 °/₀ (0,5 + 4)	32 —	48 —
0,45 °/₀ (0,5 + 5)	jamais de fibrine à la paroi.	60 minutes caillot total mais non adhérent.

Au point de vue technique ces observations ont une grande importance (1). Au fur et à mesure que la proportion du plasma augmente dans le mélange, l'influence du verre grandit en même temps que diminue la coagulabilité réelle du liquide : cette notion indique que les coagulations exclusivement pariétales n'expriment pas la coagu-

(1) Au point de vue physiologique elles montrent (dans la dilution à 1,66 °/₀) une action strictement locale du ferment. Même en dehors de toute intervention d'oxalate pouvant gêner les progrès de la fermentation, on voit le ferment borner sa manifestation au voisinage immédiat de la paroi. Dans cette zone où l'influence du verre a pénétré et déterminé l'apparition du ferment, celui-ci a, sur place, été jusqu'au bout de son action, jusqu'à la formation rapide (30 minutes) d'une fibrine adhérente et ferme. Mais au delà de cette zone, il n'est pas de diffusion de ferment, pas de propagation de la précipitation fibrineuse qui puisse empiéter, si longtemps qu'on veuille attendre. Le ferment agit là où il est, là seulement.

labilité de la dilution et doivent être considérées comme illégitimes, attribuables à une cause d'erreur prévue.

C'est bien ainsi qu'on considérera le caillot qui se forme inévitablement à l'orifice de la pipette à plasma, quand on ne l'a pas lavée après s'en être servi. Dans l'extrémité effilée de la pipette une ou deux gouttes de plasma salé à 5 °/₀ étaient restées; et le seul effet du verre, multiplié en raison de la petitesse du calibre, a fait naître le fibrinferment. Dira-t-on que le plasma salé à 5 °/₀ est coagulable?

Donc, négligeant toute coagulation de paroi, on n'acceptera que le caillot total. Mais sans attendre que le voile fibrineux ait envahi le fond du tube, ce qu'il fait insensiblement, on déclarera coagulé tout mélange qui peut être renversé sans se répandre. L'instant est précis; et la prise complète est toujours dès ce moment assurée.

Comme on cherche à remuer le moins possible les tubes avant l'achèvement de la coagulation, parce que les mouvements dans le liquide, en disséminant le ferment, pourraient la hâter, il est bon de regarder d'abord et de guetter l'apparition du disque blanchâtre sous la surface du liquide; lorsqu'on lui aura vu prendre deux ou trois millimètres d'épaisseur, on essayera une fois de retourner le tube. La surface se déforme toujours légèrement; mais si on la voit prête à céder, on rétablit le tube dans sa position verticale. Il faut aller prudemment. Du reste il n'y a plus alors longtemps à attendre : une demi-minute ou une minute après, le tube peut être complètement retourné sans qu'il y ait écoulement. On marque l'heure, qui donne la durée de la coagulation.

Les caillots décollés ne permettent pas, il est vrai, d'utiliser cet indice; mais on ne les trouve guère que dans les dilutions lentes à coaguler, dont le temps de coagulation n'est pas indispensable à fixer à quelques minutes près.

C'est en effet à 0,45 °/₀, nous l'avons vu, que la coagulation s'achève souvent sans s'être amorcée à la paroi. Rien ne retient alors le caillot au verre, et s'il ne s'effondre pas lorsqu'on retourne le tube, du moins il glisse en masse et tombe. On n'hésitera pas à le déclarer coagulé, car cette coagulation, pour avoir échappé à l'influence du verre, n'en a que plus de valeur; et l'on estimera approximativement le temps de coagulation.

Il existe enfin des caillots partiels flottant dans le liquide. Mais ici deux cas sont à distinguer : dans un premier il s'agit encore des dernières dilutions, salées à 0,45 ou 0,55 °/₀, dilutions très étendues subissant faiblement le contact du verre et dont le caillot n'adhère jamais bien solidement à la paroi du tube. La coagulation est en train de se faire; on la croit assez avancée, on essaye de renverser le tube. Le caillot mal attaché se décolle, et se rétracte immédiatement. Ces caillots de plasmas très dilués ont tendance à la rétraction plus que les autres, parce que la grande quantité de liquide en distendant le réseau fibrineux sollicite davantage son élasticité. Mais en somme ce caillot ramassé est encore un caillot total.

Dans le second cas, au contraire, la première manifestation de coagulation est un caillot partiel au sein du liquide; et il ne grossit pas. Parfois plusieurs caillots se forment ainsi dans le même tube; ou bien on ne trouve pas de caillot, le liquide s'épaissit seulement et devient sirupeux. On comprend qu'en pareil cas il n'est plus question de chercher la durée du phénomène. Cette donnée est devenue inutile en présence d'une anomalie qu'on retrouve dans tous les mélanges qui ne restent pas absolument liquides, et qui témoigne évidemment d'un gros défaut dans la coagulabilité du plasma.

La possibilité des accidents que nous venons de signa-

ler n'est donc pas un obstacle à la méthode; elle nous laisse la possibilité d'établir les deux éléments qui caractérisent la coagulabilité d'un plasma salé : limites de sa coagulabilité, vitesse de sa première coagulation.

Quelle précision faut-il attendre de la méthode? On s'en fera une idée par l'examen des résultats que fournissent les essais renouvelés à quelques semaines de distance sur le plasma d'un sujet sain.

En voici deux exemples :

Plasma A.

Sang pris le 28 novembre.	Sang pris le 9 janvier.
1,66 % = incoagulable.	= incoagulable.
1,25 % = 59 minutes.	= 50 minutes.
1 % = 40 —	= 50 —
0,7 % = 39 —	= 39 —
0,55 % = 43 —	= 48 —
0,45 % = 56 —	= 60 —

Plasma B.

Sang pris le 8 novembre.	Sang pris le 5 décembre.
1,66 % = incoagulable.	= incoagulable.
1,25 % = 66 minutes.	= 56 minutes.
1 % = 92 —	= 51 —
0,7 % = 39 —	= 36 —
0,55 % = 49 —	= 39 —
0,45 % = 48 —	= 73 —

Remarquons d'abord que les limites de coagulabilité ne changent pas.

Pour le plasma A la première coagulation dure le même temps les deux fois; mais une régularité aussi juste est rare; on voit ce qu'elle vaut par les autres chiffres qui, d'une expérience à l'autre, n'ont pas donné des courbes parallèles.

Le plasma B indique bien mieux l'exactitude relative qu'on obtient d'habitude et dont il faudra se contenter : un écart de quelques minutes pour la première dilution coagulée. Pour les autres des inégalités beaucoup plus grandes, car en même temps que les conditions de la coagulation deviennent plus difficiles, celle-ci devient plus capricieuse ; c'est pourquoi ces derniers résultats n'entrent pas en ligne de compte. Bref, le plasma B coagule en 35 à 40 minutes, c'est dans cette mesure qu'on évaluera ; de même aussi le plasma A.

Nous avons toujours regardé comme équivalents deux plasmas quand les vitesses de la première coagulation ne différaient pas de plus de dix minutes. Si grossière que paraisse cette évaluation, elle laisse encore le champ à de bien autres différences. Qu'on en juge par les exemples cités quelques pages plus haut, et par l'exemple suivant, d'une asystolie progressive :

Premier examen du plasma le 28 septembre. La malade, atteinte de myocardite sans asystolie, se sent bien et va quitter l'hôpital.

Limites de coagulabilité du plasma = 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.

Première dilution coagulée = 36 minutes.

Deuxième examen le 5 novembre ; la malade est revenue à l'hôpital en état d'asystolie.

Limites de coagulabilité = 1 °/₀ — 0,45 °/₀.

Première dilution coagulée = 64 minutes.

Troisième examen le 12 novembre ; l'asystolie est extrême. La malade meurt le soir même.

Une seule dilution, à 0,55 °/₀, donne un petit caillot partiel.

On le voit, un changement dans la coagulabilité d'un plasma ne passe pas inaperçu, et nous étions en droit tout à l'heure de penser qu'entre ses deux épreuves le plasma B n'avait pas varié.

A vrai dire il n'est pas sûr qu'il soit réellement resté le

même, et que la coagulabilité soit chez le sujet sain d'une fixité rigoureuse. Il y aurait bien à rechercher si les différences légères que nous négligeons doivent être aussi vite imputées à des causes d'erreurs, conditions extérieures qui nous échappent et qui fausseraient la technique. Mais c'est une démonstration impossible; et l'hypothèse des causes d'erreurs a pour elle d'être très vraisemblable. Les irrégularités qu'on rencontre dans une série isolée d'un plasma ne peuvent être le fait de ce plasma, déjà nous les avons attribuées aux tubes; or elles ne sont pas plus accentuées que les irrégularités qui distinguent la première coagulation dans deux essais successifs; la même raison suffirait donc à tout expliquer. Cependant les choses ne doivent pas être aussi simples. Parmi les causes nombreuses connues pour troubler les fermentations, et la coagulation en particulier, il en est au moins une dont l'influence avérée se trouve souvent, par ses variations, dans le cas de modifier les résultats d'expériences espacées : c'est la température extérieure. Peut-être est-elle surtout responsable. Tout ce qu'on peut faire est de ne pas opérer trop près d'une étuve ou d'un foyer de chaleur quelconque. Mais nous pensons que la température du laboratoire ne change pas assez pour exagérer les irrégularités qu'une fois pour toutes nous avons prévues.

Seulement nous insisterons sur une nécessité, qui est de mettre à la glacière le plasma salé à 5 °/₀ qu'on vient de centrifuger, et de l'y maintenir constamment. Lorsque le moment est venu de l'éprouver, on le sort pour le répartir, et on l'y rentre aussitôt. De cette façon les plasmas sont toujours et en tout temps mis en tubes à la même température; et l'on retrouvera une seconde fois les conditions de la première expérience si un nouvel essai pour un plasma est jugé utile.

Cette règle a sa raison encore dans un fait plus grave. A la glacière le plasma se conserve intact, il garde sa valeur. Au contraire le plasma abandonné à la température du laboratoire baisse de coagulabilité dès le premier jour considérablement. Le proferment s'altère vite, même par des chaleurs moyennes.

Le 9 novembre un plasma est éprouvé une heure et demie après la prise du sang. On note :

Limites de coagulabilité = 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.

Première dilution coagulée = 27 minutes.

Cinq heures plus tard, le plasma étant resté à la température de la chambre, un second essai donne :

Limites de coagulabilité = 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.

Première dilution coagulée = 41 minutes.

Onze heures après :

Limites de coagulabilité = 1 °/₀ — 0,7 °/₀.

Première dilution coagulée = 71 minutes.

Ce cas est une exception. Mais nous avons tenu à le citer pour mettre en garde contre l'oubli d'une garantie indispensable. C'est au fond la seule précaution à prendre, et c'est la vraie cause d'erreur à éviter (1).

(1) Nous tenons cependant encore à répéter que les tubes doivent être d'une propreté absolue; et on ne doit pas, si un tube a été lavé à la potasse, manquer de le laisser le temps suffisant dans l'eau acidulée; on s'exposerait sans cela à de grosses erreurs.

CHAPITRE II

EXPÉRIENCES

I. — La thrombokinase dans le plasma salé.

§ I^er^. — *L'extrait de tissus accélère la coagulation du plasma s. dilué.*

Les propriétés reconnues du plasma salé, les conditions et le mode de sa coagulation ne nous ont pas donné grand éclaircissement sur la cause de son incoagulabilité essentielle. Et peut-être cette question devrait-elle venir la dernière dans la démonstration ; car on ne saurait jusqu'ici que proposer des hypothèses.

Nous avons appris que le plasma salé à 5 % a tous ses éléments de coagulation, mais qu'un défaut du milieu — défaut que l'addition d'eau corrige — empêche leur réaction naturelle. L'obstacle ne s'adresse pas au ferment, qui dans le plasma n'existe point, mais à ses éléments de formation, le thrombogène et la thrombokinase.

Si l'un des deux seulement est lié par l'excès de sel, on pensera d'abord que c'est la kinase. Le thrombogène doit avoir comme le ferment une solubilité facile et complète. Il n'en est pas de même de la thrombokinase. Les extraits de tissu sont troubles, et les plus troubles sont les plus actifs ; la kinase, si elle n'est pas elle-même insoluble, s'at-

tache donc en tout cas à des substances non dissoutes. Les plasmas sanguins, qui contiennent beaucoup moins de kinase, sont à peu près limpides; mais ce n'est que la limpidité que reconnaît la simple vue à l'œil nu, et l'on peut encore admettre que la kinase n'y est pas toujours rigoureusement dissoute, ou qu'elle l'est d'une façon instable. Morawitz, cherchant à expliquer pourquoi, dans le plasma peptoné, le thrombogène et la kinase restent en présence sans réagir, donnait pour plausible que la kinase se trouve là dans un état de dissolution insuffisant pour toucher le thrombogène. C'est bien dans le cas du plasma salé qu'une telle hypothèse est justifiée : l'extreme concentration saline réduirait la solubilité de la kinase au point d'annuler son intervention.

EXPÉRIENCE I

Plasma salé de chien.

Extrait de foie. Le chien qui a donné le plasma salé a été sacrifié, son foie morcelé mis en contact avec de l'eau salée à 1 °/₀ (environ le même volume de foie et de solution) pendant 24 heures à la glacière; le liquide alors filtré — et encore trouble — est ajouté aux plasmas dilués de la série B à la dose de 0,2 centimètre cube par tube.

TENEUR DES MÉLANGES	TEMPS DE COAGULATION	
	SÉRIE A (Plasma dilué)	SÉRIE B. (Plasma dilué + extrait de foie)
0,5 cc. de plasma + 1 cc. d'eau.	Incoagulable.	Incoagulable.
0,5 — — + 1,5 — —	21 min. 5	14 minutes.
0,5 — — + 2 — —	14 minutes.	10 —
0,5 — — + 3 — —	16 —	7 min. 5
0,5 — — + 4 — —	15 min. 5	8 minutes.
0,5 — — + 5 — —	15 — 5	10 —

L'extrait de foie accélère franchement la coagulation du plasma salé dilué. La kinase de l'extrait s'ajoutant simplement à la kinase du plasma, la kinase totale reste soumise aux conditions de milieu; et la courbe que donnent les dilutions du plasma seul est approximativement parallèle à la courbe des dilutions du plasma additionné de foie.

Nous avons recherché si l'addition d'extraits de tissu inégalement salés provoquerait dans des dilutions semblables de plasma des accélérations inégales, en rapport avec la concentration saline de l'extrait introduit. L'influence directe du sel sur la kinase pouvait par là se démontrer. Mais le résultat de l'expérience a toujours été négatif, peut-être simplement parce que l'extrait se met immédiatement au degré de salinité du mélange.

EXPÉRIENCE II

Plasma salé de chien.

Extrait de foie de la veille. Réparti par centimètres cubes dans cinq tubes. Chaque tube reçoit en outre 1 centimètre cube d'eau salée à 9 °/₀, 7 °/₀, 5 °/₀, 3 °/₀, 1 °/₀; ce qui donne pour les mélanges les taux de 5 °/₀, 4 °/₀, 3 °/₀, 2 °/₀, 1 °/₀. Ces mélanges ne sont utilisés qu'après 4 heures de contact.

TENEUR DES MÉLANGES	TEMPS de coagulation.
Témoin :	
0,5 cc. de plasma + 2 d'eau.....	24 minutes.
0,5 cc. + 2 cc. + une goutte d'extrait salé à 1 °/₀.	10 min. 5
0,5 — + 2 — + — à 2 °/₀.	10 minutes.
0,5 — + 2 — + — à 3 °/₀.	10 min. 5
0,5 — + 2 — + — à 4 °/₀.	10 minutes.
0,5 — + 2 — + — à 5 °/₀.	12 —

En somme rien ne prouve l'action du sel sur la kinase, qui reste une hypothèse. Mais ces expériences ont été

placées ici parce qu'il fallait avoir vu avant tout que la kinase des tissus accélère la coagulation du plasma dilué.

§ 2. — *Le plasma salé dilué ne se coagule pas à la température de 37°.*

M. Delezenne nous ayant conseillé d'étudier l'influence de la température sur la coagulation du plasma salé dilué, nous fûmes très surpris de constater que, mis au bain-marie à 37°-38°, le plasma restait liquide aussi longtemps qu'on l'y laissait. La température de 38° empêchait la coagulation.

Nous avons renouvelé l'expérience à des températures inférieures et cherché la limite au-dessous de laquelle la coagulation redevient possible.

Voici une courbe établie pour un plasma de chien dont la dilution à 1 °/₀ (0,5 centimètre cube de plasma + 2 centimètres cubes d'eau) se coagulait à la température du laboratoire (15°) en 25 minutes. Tous les essais sont faits dans l'espace de 48 heures, ce qui ne laisse pas au plasma de chien le temps de varier en coagulabilité ; et toujours à la dilution 1 °/₀. (V. la courbe à la page suiv.)

Les températures les plus favorables sont entre 12° et 28° ; à 33° le retard est manifeste ; à 35° la coagulation est impossible.

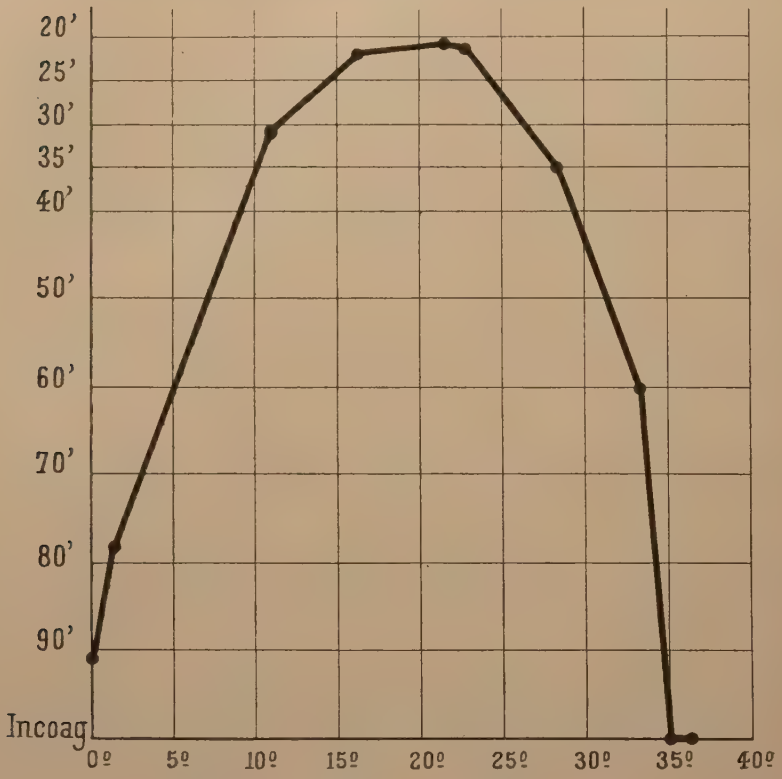
35° n'est pas une limite absolue ; certains plasmas dilués se prennent encore à 36°. Mais à 37° un plasma dilué limpide, sans trouble fibrineux aucun, et par conséquent sans fibrinferment, ne se coagule pas.

Le même fait s'est reproduit avec le plasma humain.

Le plasma salé est additionné d'eau chauffée à 37° ou même d'eau froide s'il n'est pas par lui-même trop vite coagulable. Il est dilué à 1 °/₀ ou à 0,7 °/₀, qui lui donnent

les meilleures conditions pour coaguler; on porte le tube au bain-marie Nocard à 37°; et l'on verra le mélange rester liquide indéfiniment.

Après un chauffage d'une heure ou deux, si nous reti-



à	0°	coagul. en 91 minutes.		23°	coagul. en 21′ 5
	2°	— 78 —		28°	— 35 minutes.
	12°	— 30′ 5		33°	— 60 —
	17°	— 22 minutes.		35°	— incoagul.
	22°	— 21 —		37°	— incoagul.

rons du bain-marie notre plasma dilué pour lui rendre la température du laboratoire, nous constaterons qu'il se coagule de la façon habituelle, comme s'il n'avait pas été à l'étuve. Le chauffage n'a rien détruit; l'excès de température suspendait seulement la coagulation.

§ 3. — *Le plasma salé ne se coagule pas à 37°, parce que cette température empêche la transformation du proferment en ferment.*

Sur quels éléments du plasma la température agit-elle?

Le fibrinogène semble devoir être le plus sensible à la chaleur, puisqu'il précipite à 55° et, du même coup, perd l'aptitude à la coagulation. On peut supposer qu'à 37° déjà se manifeste un commencement d'effet dans ce sens. Le fibrinogène serait provisoirement réfractaire, pendant que le proferment suit son évolution normale et devient ferment. (Cette explication satisferait plus que toute autre parce qu'on verrait, dans l'anomalie d'une fermentation impossible à 37°, au moins le ferment intact).

Pour préciser : lorsqu'on met à l'étuve un plasma dilué qui à température normale se coagule en 30 minutes, il faut prévoir qu'après 30 minutes passées au bain-marie le plasma, encore liquide, possédera son ferment fait, sera, si on veut, un mélange de sérum et de fibrinogène. Qu'on le reporte alors à la température du laboratoire, le ferment, pour transformer le fibrinogène maintenant accessible, aura toute sa puissance d'action et l'effet d'un sérum.

Mais l'expérience contredit cette hypothèse : à l'étuve il ne s'est pas produit de ferment, et le fibrinogène est resté parfaitement coagulable.

En effet du sérum de plasma salé, chauffé quelques minutes pour être amené à 38°, puis mélangé dans l'étuve même au plasma dilué, provoque sa prise presque immédiate. La température ne gêne pas l'action du ferment sur le fibrinogène.

D'autre part il n'y a pas de ferment dans le plasma

dilué qu'on retire de l'étuve, car, si on l'additionne d'oxalate, on empêche la coagulation ; il restera liquide.

On peut encore par une autre expérience reconnaître que le proferment n'a subi durant son séjour à l'étuve aucune modification, qu'il en sort tel qu'il y était entré.

Plaçons dans le bain-marie à 38° deux séries de six tubes. Dans la série A chaque tube contient 1 centimètre cube de plasma salé et 4cc,5 d'eau distillée; soit six échantillons de plasma salé à 0,9 °/₀. Un témoin laissé à la température du laboratoire coagule en 26 minutes. Dans la série B chaque tube contient 1 centimètre cube de plasma salé à 5 °/₀.

Au bout de 10 minutes retirons un tube de la série A et un de la série B; ce dernier reçoit aussitôt 4cc,5 d'eau distillée. Les deux mélanges, de proportions semblables, vont se coaguler. On mesure la vitesse de coagulation à partir du moment où ils sortent de l'étuve.

On retire de même deux tubes après 1/4 d'heure, 20 minutes, 1 heure et 2 heures, le tube de plasma pur étant toujours additionné de 4cc,5 d'eau distillée.

EXPÉRIENCE III

Étuve à 38°. Plasma de chien, vieux de 4 jours. (V. le tableau ci-contre.)

Le témoin coagule en 26 minutes. Le plasma dilué qu'on a chauffé pendant 30 minutes coagule en 24 minutes, c'est-à-dire ni plus ni moins vite. Il n'y a pas plus de ferment dans le plasma dilué qui sort de l'étuve, qu'il n'y en a dans le témoin qui vient d'être préparé.

Que l'on compare surtout avec le tube IV de la série B. C'est du plasma pur qu'on a chauffé, du ferment n'a pu s'y former. Nous sommes certains, quand nous le diluons

après chauffage, que la transformation du proferment n'est pas commencée. Le temps de coagulation en est-il plus long? C'est aussi 25 minutes. Les trois chiffres sont 26, 24, 25. Dans l'étuve à 38° la transformation du proferment n'a pas fait un pas.

On remarquera, dans la série A, que les plasmas

Série A : *Plasmas dilués, puis chauffés.*

	Durée du chauffage.	Durée de la coagulation à 15° (t° du laboratoire).
I.....	10 minutes.....	15 minutes.
II.....	14 —	15 —
III.....	18 —	18 —
IV.....	30 —	24 —
V.....	60 —	22 —
VI.....	120 —	29 —

Série B : *Plasmas chauffés, ensuite dilués.*

I.....	10 minutes.....	22 minutes.
II.....	12 —	25 —
III.....	18 —	25 —
IV.....	30 —	25 —
V.....	60 —	27 —
VI.....	120 —	28 —

Témoin = 26 minutes.

chauffés quelques minutes seulement se coagulent plus vite que le témoin, ce qui est dû peut-être à une sensibilisation du fibrinogène. Cette action de la température est passagère (1); quand le chauffage est prolongé au delà de 20 minutes en moyenne, il n'y a plus apparence de sensibilisation; la coagulabilité du plasma retombe à son chiffre primitif, que nous donne le témoin. Cependant pour certains plasmas cette exaltation de la coagulabilité se constate après un chauffage d'une demi-heure et

(1) Ou tout au moins masquée ensuite, nous allons le voir, par l'affaiblissement du proferment.

même d'une heure, et elle s'accuse alors au début, après le chauffage de 10 minutes, à tel point qu'on voit le plasma pris en quelques minutes. On jurerait qu'il est sorti de l'étuve avec son ferment fait. Mais il n'en est rien, il suffit encore d'1 pour 1000 d'oxalate pour arrêter cette coagulation.

De ces expériences nous conclurons que dans le plasma salé dilué le proferment ne peut se former à 38°, et que c'est la raison suffisante — sans doute unique aussi — de l'incoagulabilité à cette température.

§ 4. — *Un chauffage prolongé, ou un chauffage à température plus haute mais toujours inférieure à 50°, altère progressivement le proferment du plasma s. dilué, et finit par déterminer l'incoagulabilité absolue.*

Prolongeons l'influence de la température de 38° sur le plasma dilué, nous verrons, en retirant le tube de l'étuve, que la coagulation demande alors plus de temps pour s'achever. La température qui d'abord avait seulement différé la réaction, maintenant altère ses éléments.

Un septième échantillon de plasma dilué, dans l'expérience III, laissé trois heures entières au bain-marie, s'est pris ensuite en 38 minutes; et dans la série des plasmas chauffés avant dilution (même expérience) un échantillon laissé trois heures s'est pris en 44 minutes. La coagulabilité commençait donc à souffrir du chauffage à 38° après trois heures environ.

Même au-dessous de 37° la température à la longue amoindrit les éléments de coagulation.

EXPÉRIENCE IV

Étuve à 35°7-37°7. Plasma de chien, vieux de sept jours. Dans chaque tube : 1 centimètre cube de plasma + 4cc,5 d'eau.

	Durée du chauffage.	Durée de la coagulation à t° du laboratoire.
I.....	3 heures et demie.....	67 minutes.
II.....	24 heures.....	2 heures.
III....	40 —	8 —
Deux témoins (non chauffés) = 36 minutes.		

Si l'on pousse le chauffage à des températures plus hautes, son effet d'atténuation sur la coagulabilité ultérieure du plasma se fait d'autant plus vite sentir qu'est plus élevée la température du bain-marie. Et l'atténuation s'accuse aussi davantage, de plus en plus.

EXPÉRIENCE V

Étuve à 45°. Neuf tubes, contenant chacun 0cc,5 de plasma salé, sont mis à l'étuve, pour être amenés à sa température, quelques minutes avant de recevoir chacun 2 centimètres cubes d'eau distillée, chauffée d'avance également; de sorte que les dilutions, lorsqu'elles sont effectuées, se trouvent immédiatement à 45°. Chaque fois qu'un des tubes est retiré, après une demi-heure, une heure, etc., un témoin est préparé : dilution, à 1 °/₀ aussi, de plasma frais.

D'autre part est mis à l'étuve un tube de plasma dilué à 1 °/₀; de celui-là nous prélèverons au bout d'une heure 1 centimètre cube que nous ferons coaguler par 1 centimètre cube de sérum de plasma salé préparé juste avant. Un témoin (1 centimètre cube de plasma dilué frais + 1 centimètre cube

du même sérum) nous dira si le fibrinogène du plasma chauffé reste aussi coagulable que celui du plasma frais. Le même essai est renouvelé sur le plasma après 3 heures, 6 heures et 8 heures de chauffage.

	Durée de chauffage.	Durée de la coagulation à t° du labor.	Témoins (Plasmas dilués frais.)
	—	—	—
I.....	1/2 heure.....	35 minutes.	I..... 23 minutes.
II.....	1 heure.....	43 —	II..... 25 —
III.....	2 heures....	49 —	III..... 28 —
IV.....	3 —	44 —	IV..... 32 —
V.....	4 —	55 —	V..... 25 —
VI.....	5 —	63 —	VI..... 28 —
VII.....	6 —	55 —	VII..... 27 —
VIII....	7 —	75 —	VIII.... 38 —
IX.....	8 —	95 —	IX..... 28 —

Sérum frais + plasma dilué et	Témoins (sér. frais + plasma dil. fr.)
I. chauffé 1 heure = 1 minute.	I..... = 1 minute.
II. — 3 heures = 1 —	II..... = 1 —
III. — 6 — = 1 —	III..... = 1 —
IV. — 8 — = 1 —	IV..... = 1 —

Le plasma dilué, qu'il ait été chauffé une heure ou huit heures ou pas du tout, se prend invariablement en une minute par l'addition de sérum frais. Ce n'est donc certainement pas au fibrinogène, resté tout aussi sensible à l'action du ferment, qu'on pourra attribuer la lenteur de coagulation du plasma dilué chauffé qu'on laisse se prendre seul, au sortir de l'étuve, sans addition de sérum. Si la coagulation tarde dans les tubes de cette première série, c'est qu'ils manquent longtemps de ferment; la transformation du proferment y est moins rapide, plus difficile que dans les tubes témoins.

Leur baisse de coagulabilité ne nous paraît pas discutable. Les dilutions que nous retirons de l'étuve (il faut y songer naturellement) sont et vont rester quelque temps encore à température élevée : elles devront attendre,

pour être en mesure d'ébaucher la production de leur ferment, d'être descendues au-dessous de 35°-37°. La lenteur de ce refroidissement nuit à coup sûr à leur coagulation; elle explique peut-être suffisamment le retard du premier tube. Mais le temps nécessaire au refroidissement est le même pour un plasma chauffé une heure et pour un plasma chauffé huit heures; le retard de coagulation, s'il ne s'agissait que de cette raison, se montrerait donc égal tout le long de l'expérience; or il s'accentue avec la durée du chauffage. L'insuffisance du proferment est réelle, car il y a dans l'expérience progression presque régulière; et nous allons voir, à température à peine plus élevée, qu'elle va jusqu'à l'incoagulabilité absolue.

EXPÉRIENCE VI

Etuve à 47°. L'expérience est la même que la précédente.

Série A.	Durée du chauffage	Durée de la coagulation à t° du labre.	Série B : Témoins (Plasmas dilués frais.)
I.....	2 heures	50 minutes.	..... 30 minutes.
II.....	3 —	55 —	..... 33 —
III.....	4 —	105 —	..... 40 —
IV.....	5 —	95 —	..... 45 —
V.....	6 —	100 —	..... 35 —
VI.....	7 —	120 —	..... 37 —
VII.....	8 —	Incoagulable.	..... 27 —

Série C :	Série D :
Sérum frais + plasma dilué et	Témoins (sér. frais + plasma dil. fr.)
I. chauffé 3 heures = 1 minute.	I..... = 1 minute.
II. — 6 — = 1 —	II..... = 1 —
III. — 8 — = 1 —	III..... = 1 —
(Caillot complet mais peu solide.)	

Le plasma chauffé pendant huit heures est liquide.

Nous le retrouvons liquide quarante-huit heures après. C'est l'incoagulabilité.

Toutefois, reconnaissons qu'il existe une bague de fibrine à la paroi du tube. Cela veut dire que le proferment, secouru par l'influence du verre, est parvenu lentement — en plusieurs heures — à donner du ferment. Nous ne parlons pas d'une destruction du proferment, cela serait sûrement inexact. Mais nous pouvons affirmer que dans la masse du mélange le proferment abandonné à ses seules ressources est impuissant à donner du ferment. On n'aperçoit pas dans le liquide de flocon ni de filament fibrineux.

Il faut dire encore une fois que le plasma sorti de l'étuve après 8 heures est absolument limpide, encore aussi vite coagulé par le ferment du sérum que le plasma frais (tube III de la série C), et que la bague signalée plus haut dans le plasma incoagulable est une fibrine transparente et solide, d'apparence normale; que rien par conséquent n'indique une altération notable du fibrinogène, une altération qui explique l'incoagulabilité.

Il reste à trouver quel élément du proferment, kinase ou thrombogène, est ainsi atteint par le chauffage.

§ 5. — *Le thrombogène est l'élément sensible à la température. Par le chauffage il perd progressivement son aptitude à l'activation par la kinase jusqu'à n'être plus susceptible d'aucune transformation.*

EXPÉRIENCE VII

I. Plasma dilué à 1 °/₀ : 2 cc. = coagulé en 35 minutes.
II. — à 1 °/₀ et chauffé pendant 2 heures à 39°-40 : 2 cc. = coagulé en 55 minutes.
III. (Plasma dilué à 1 °/₀) : 1 cc. + (Plasma dilué à 1 °/₀ et chauffé 2 heures à 39°-40°) : 1 cc. = coagulé en 15 minutes.

Le plasma chauffé, dont la coagulabilité est diminuée, accélère la coagulation du plasma normal. Loin d'apporter du ferment il n'apporte qu'un proferment lent à se transformer (1) ; il ne saurait donc avoir d'effet utile sur le fibrinogène du plasma frais, mais seulement sur son proferment dont il hâte la transformation. Le plasma chauffé agit en somme sur le plasma frais par excito-production.

Le plasma frais, bien qu'en possession de tous ses facteurs, gagne à recevoir le proferment chauffé qui est réduit plus ou moins d'un de ses éléments. On ne voit pas qu'un surcroît de thrombogène à activer puisse être d'un avantage quelconque pour le plasma frais. On voit au contraire que la kinase du proferment chauffé en s'additionnant à la kinase du proferment frais va grossir son action sur le thrombogène frais et accélérer l'apparition du ferment.

L'élément qui a souffert du chauffage est le thrombo-

(1) Nous verrons plus loin qu'il n'apporte pas non plus un fibrinogène sensibilisé au point d'expliquer toute l'accélération.

gène. A priori ce devait être lui. La kinase subsiste encore à la chaleur de 70°; le thrombogène a une sensibilité égale à celle du ferment, c'est-à-dire qu'à 56°, et dans certaines conditions, il est détruit. Mais avant la destruction, la température procédant par degrés l'a saisi, puis fixé; si bien qu'il offre une résistance de plus en plus grande à l'activation de sa kinase. On comprend que celle-ci, dans le mélange avec le plasma frais, trouvant plus de facilité du côté du thrombogène intact se libère et porte son action sur ce dernier.

Ce déplacement de la kinase est partiel quand le plasma chauffé n'a séjourné qu'un temps à l'étuve; et tant que le thrombogène chauffé garde une aptitude, si faible soit-elle, à l'activation, il retient encore une part de sa kinase. Mais quand le plasma chauffé suffisamment est privé tout à fait de sa coagulabilité, alors le thrombogène du plasma frais s'attribue la totalité de la kinase, et l'excito-production est au maximum.

D'heure en heure le plasma chauffé perd de sa coagulabilité et acquiert du pouvoir excito-producteur; on suit facilement cette progression inverse sur l'expérience VI, notée ici au complet.

DURÉE du chauffage.	PLASMAS dilués chauffés.	PLASMAS dilués frais.	PLASMAS DILUÉS chauffés + PLASMAS DILUÉS frais. (Mélangés à parties égales.)
2 heures.	50 minutes.	30 minutes.	8 minutes.
3 —	55 —	33 —	10 —
4 —	105 —	40 —	8′ 5
5 —	95 —	45 —	8 minutes.
6 —	100 —	35 —	10 —
7 —	120 —	37 —	5 —
8 —	Incoagulable.	27 —	3′ 5

Avant d'affirmer le rôle de la kinase dans l'excito-production, une dernière épreuve est nécessaire : le plasma dilué qu'on a chauffé (comme on chauffe un sérum) cinquante minutes à 56°-58° a-t-il aussi le pouvoir excito-producteur? A 56° le thrombogène est éliminé, la kinase est seule, donc entièrement disponible; on peut compter que l'excito-production va se manifester nettement.

EXPÉRIENCE VIII

Plasma de chien, vieux de 9 jours. Une partie de ce plasma, diluée à 1 °/₀ (0,5 de plasma + 2 d'eau) est chauffée à 58° pendant 50 minutes. Il sort de l'étuve bien entendu trouble et incoagulable.

Plasma dilué (à 1 p. 100) frais : 2 cc.	= coag. en 25 minutes.
— frais : 1 cc. + plasma dil. ch. : 1 cc.	= coag. en 6 min.

Ce résultat prouve que l'accélération qu'un plasma chauffé détermine dans la coagulation d'un plasma frais n'est pas due à ce qu'il apporte à ce dernier un fibrinogène sensibilisé; puisqu'ici le fibrinogène est précipité et, sans discussion, incoagulable (1).

(1) Le fibrinogène est précipité un peu au-dessous de 55°. MM. Bordet e Gengou obtiennent en chauffant leur plasma dilué 10 minutes à 54° un liquide opalescent et incoagulable. Mais bien avant cette température, à la condition de prolonger le chauffage, on peut constater déjà une modification du fibrinogène.

Nous avons dit qu'à 39° un sérum de plasma salé chauffé quelques instants et ajouté, dans l'étuve même, au plasma d. chauffé le coagulait en une minute. Il en est de même si l'on mélange dans l'étuve à 47° le sérum et le plasma chauffé. La température de 47° pas plus que celle de 39° ne met donc obstacle à l'action du ferment sur le fibrinogène. Mais quand le plasma dilué a été chauffé trois heures ou plus à 47° il ne se forme plus de caillot par addition de sérum dans l'étuve.

On constate ceci : le sérum est limpide, le plasma est limpide; le mélange, au bout d'une minute, et sans doute par l'effet du sérum, se trouble. Ensuite

Il semble bien que le seul élément susceptible d'un rôle accélérant soit la kinase.

Mais le plasma chauffé à 56°-58° ne montre pas toujours un pouvoir d'excito-production net. On a pu être surpris de ne pas le constater plus fort dans cette dernière expérience, quand le même plasma chauffé huit heures à 47° coagulait un plasma d. frais en 3 minutes et demie. Et en effet l'excito-production est toujours moins forte après chauffage à 57° qu'après chauffage à 45° ou 47°. Quelquefois elle est nulle. On pourrait supposer que la kinase a baissé de valeur, atteinte elle-même par la température; car les notions que nous possédons relativement aux températures d'atténuation et de destruction des ferments s'appliquent toujours à des circonstances précises; ainsi nous verrons la thrombine supprimée dans le sérum à 56°, active encore à 60° ou 65° dans la solution de Schmidt; et la kinase de notre plasma, qu'on a salée et qu'on a diluée, pourrait très logiquement être devenue plus sensible à l'influence du chauffage.

Mais nous pensons qu'ici un nouveau facteur est intervenu; parce que le plasma chauffé à 57° fait parfois mieux

le trouble devient précipité plus gros, floconneux, et puis se rassemble en un coagulum irrégulier qui laisse le liquide net. Sa nature de fibrine ne parait pas douteuse. Nous ne pensons pas qu'il y ait incoagulabilité, mais coagulation sous forme non réticulée d'un fibrinogène modifié.

Le plasma chauffé trois heures à 47°, mais retiré de l'étuve, se coagule parfaitement par addition d'une égale partie de sérum (voir expérience VI, série G.) Le sérum est froid. Entre cette expérience et la précédente il n'y a exactement qu'une différence de température. Dans le premier cas le mélange reste à 47°, dans le second il tombe brusquement à température intermédiaire. Le fibrinogène est dans le plasma chauffé 3 heures à 47° en imminence de précipitation. Si nous ajoutons le sérum chaud dans l'étuve le ferment survenant coagule, mais coagule dans la forme vers laquelle penchait le fibrinogène; et si plus tard il corrige un peu cette erreur il sera trop tard pour obtenir autre chose qu'un coagulum rétractile et irrégulier.

Le sérum froid au contraire ramène brusquement le fibrinogène à son état primitif, et le ferment le trouvant indifférent le coagule dans sa forme réticulée habituelle.

que rien, il peut retarder la coagulation du plasma frais, ou l'empêcher. Le chauffage a développé ses propriétés anticoagulantes.

EXPÉRIENCE IX

Plasmas humains, d'un typhique (A) et d'un brightique (B). Pris le jour même.

La coagulabilité de A est normale : limites = 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀. 1re coagulée = 28 minutes.
La coagulabilité de B est faible : limites = 1 °/₀ — 0,45 °/₀. 1re coagulée = 55 minutes.

Plasma dilué A	+ A chauffé	= 13 minutes.
—	+ B —	= 18 —
Plasma dilué B	+ B chauffé	= incoagulable (1).
—	+ A —	= 35 minutes.

L'action de la kinase n'est certainement pas, à 57°, pure et simple comme on pouvait l'espérer. Cependant toutes les fois que l'excito-production existera encore (elle existe dans trois tubes de l'expérience IX) il nous paraît difficile de lui trouver une autre raison que l'augmentation de la kinase totale dans le mélange.

Si l'explication est juste, nous avons, dans les expériences qui précèdent, le cas d'un plasma considérablement accéléré dans sa coagulation par un supplément de kinase ; non pas d'une thrombokinase de tissus, qu'on pourrait dire impure et trop puissante, mais d'une thrombokinase née dans le plasma lui-même, celle dont le rôle est naturel.

Le plasma dilué s'est montré très sensible à cette kinase.

(1) Le mélange refait cinq fois dans des proportions différentes s'est cinq fois montré incoagulable.

Nous serons portés à chercher si la quantité de thrombokinase dont disposent des plasmas différents n'est pas ce qui commande leurs coagulabilités inégales.

II. — La thrombokinase dans le sérum naturel.

§ 1. — *Pouvoir coagulant du sérum sanguin frais sur le plasma salé dilué.*

Nos expériences ont été faites presque exclusivement avec les sérums sanguins naturels, pris à des sujets sains

Plasma.		Eau.		Sérum		Temps de coagulation.
0,5 cc.	+	0,05 cc.			=	incoagulable.
0,5 —	+	0,1 —	+	0,4 cc.	=	—
0,5 —	+	0,15 —			=	—
0,5 —	+	0,2 —	+	0,4 —	=	—
0,5 —	+	0,25 —			=	—
0,5 —	+	0,3 —	+	0,4 —	=	10 minutes.
0,5 —	+	0,35 —			=	incoagulable.
0,5 —	+	0,4 —	+	0,4 —	=	10 minutes.
0,5 —	+	0,45 —			=	incoagulable.
0,5 —	+	0,5 —	+	0,4 —	=	10 minutes.
0,5 —	+	0,55 —			=	incoagulable.
0,5 —	+	0,6 —	+	0,4 —	=	6 minutes.
0,5 —	+	0,65 —			=	incoagulable.
0,5 —	+	0,7 —	+	0,4 —	=	6 minutes.
0,5 —	+	0,75 —			=	incoagulable.
0,5 —	+	0,8 —	+	0,4 —	=	6 minutes.
0,5 —	+	0,85 —			=	incoagulable.
0,5 —	+	0,9 —	+	0,4 —	=	6 minutes.
0,5 —	+	0,95 —			=	incoagulable.
0,5 —	+	1, —	+	0,4 —	=	6 minutes.
0,5 —	+	1,05 —			=	incoagulable.
0,5 —	+	1,1 —	+	0,4 —	=	6 minutes.
0,5 —	+	1,15 —			=	24 heures.

ou malades, et dont nous éprouvions l'effet soit sur du plasma salé de chien, soit sur du plasma salé humain.

Le sérum sanguin accélère très fortement la coagulation

du plasma s. dilué en général. Et il réalise, même à faibles doses, la coagulation de dilutions incoagulables sans lui.

EXPÉRIENCE X

Plasma de chien, salé à 5°/₀. Sérum humain, du jour même. (Voir le tableau à la page précédente).

§ 2. — *Pouvoir coagulant du sérum sanguin chauffé. L'excito-production se manifeste nettement dans le sérum chauffé.*

EXPÉRIENCE XI

Sérum de typhique, pris le jour même. Il est chauffé à 58° pendant 50 minutes.

Plasma salé de chien.

	PLASMA SALÉ	EAU	SÉRUM chauffé.	TEMPS de coagulation.
1	0,5 cc.	2 cc.	—	32 minutes.
2	0,5 —	3 —	—	24 —
3	0,5 —	2 —	0,1 cc.	17 —
4	0,5 —	2 —	0,2 —	13 —

EXPÉRIENCE XII

Sérum de sujet normal, pris la veille et chauffé à 56° pendant 45 minutes.

Plasma salé de chien.

	PLASMA SALÉ	EAU	SÉRUM chauffé.	TEMPS de coagulation
1	0,5 cc.	1 cc.	—	Incoagulable.
2	0,5 cc.	0,9 cc.	0,1 cc.	23 minutes.

Le sérum chauffé accélère donc franchement la coagulation normale d'un plasma dilué, et force à la coagulation une dilution incoagulable.

Remplaçons le plasma de chien par le plasma humain, le sérum a sur la coagulation la même influence.

EXPÉRIENCE XIII

Sérum de typhique, du jour même. Plasma du même. Sérum chauffé à 58° pendant 50 minutes.

	PLASMA SALÉ	EAU	SÉRUM chauffé.	TEMPS de coagulation.
1	0,5 cc.	2 cc.	—	40 minutes.
2	0,5 —	3 —	—	39 —
3	0,5 —	2 —	0,1 cc.	28 —
4	0,5 —	2 —	0,2 cc.	17 —

EXPÉRIENCE XIV

Plasma et sérum pris la veille à un hémiplégique spécifique. Sérum chauffé à 56° pendant 40 minutes. Le plasma est par lui-même de coagulabilité faible.

	PLASMA	EAU	SÉRUM chauffé.	TEMPS de coagulation.
1	0,5 cc.	2 cc.	—	Incoagulable (liquide 24 heures après).
2	0,5 cc.	2 —	0,1 cc.	39 minutes.

Ces résultats ne font que confirmer la réalité d'une action du sérum sur la coagulation du plasma, indépendante de l'action de la thrombine sur le fibrinogène. Cette

dernière est écartée sûrement par le chauffage à 56°-58°, qui détruit (1) la thrombine; et pourtant, sans sa thrombine, le sérum chauffé n'est encore pas un liquide inerte dans le plasma dilué; quelque chose reste, qui facilite la production du ferment dans le plasma. C'est bien là de l'excito-production, telle que l'ont découverte et définie MM. Bordet et Gengou. Seulement ils ont vu l'excito-production disparaître comme la thrombine par le chauffage. Pour ce qui est du sérum humain, il est évident, d'après ces expériences, que le chauffage ne supprime pas l'influence entière du sérum sur la coagulation du plasma.

Après avoir multiplié les expériences de ce type, nous pouvons dire que : 1° nous avons toujours vu le plasma dilué coaguler plus vite quand il est additionné de sérum chauffé; 2° la dose de 2 centimètres cubes accélère la coagulation toujours plus que la dose de 1 centimètre cube. Nous pensons que l'influence des sérums privés de leur thrombine par le chauffage existe toujours.

Cette propriété d'accélération sur la coagulation du plasma dilué ne saurait donc être assimilée au fibrinferment au point de vue de sa résistance à la chaleur. Par ce caractère l'excito-production se sépare de la thrombine.

(1) Un sérum chauffé pendant une demi-heure à 56° est sans action sur le fibrinogène; tous les auteurs qui se sont servis du sérum sont d'accord là-dessus : pour eux la thrombine est détruite à 56°. Au contraire tous les auteurs qui ont utilisé la solution de Schmidt donnent pour température de destruction des chiffres bien plus élevés. Schmidt la fixait à 70°. On a dit 65°, 67°.

Nolfa a fait à ce sujet une expérience importante (*Arch. internat. de Physiol.*, tome IV, page 176) : un mélange de sérum frais et de solution de thrombine est naturellement coagulant; mais un mélange de sérum chauffé à 56° et de solution de thrombine ne l'est plus. Le sérum chauffé rend donc la thrombine inactive; la sienne à lui, et celle de la solution par-dessus le marché. Quelle que soit l'explication, le fait justifie le désaccord et donne raison aux deux partis. Le sérum chauffé à 58° ne possède plus de ferment agissant.

§ 3. — *Le pouvoir coagulant du sérum chauffé est inférieur à celui du sérum frais.*

Ce fait ne surprendra pas ; la différence d'effet entre le sérum chauffé est, dans la règle, nettement prononcée ; et nous nous contenterons, pour donner une idée de leur rapport habituel, de citer deux exemples.

EXPÉRIENCE XV

Sérum de rhumatisant, pris le jour même. Une partie est chauffée à 57° pendant 50 minutes.

Plasma de chien.

	PLASMA salé.	EAU	SÉRUM frais.	SÉRUM chauffé.	TEMPS de coagulation.
1	0,5 cc.	2 cc.	—	—	38 minutes.
2	0,5 —	2 —	—	—	41 —
3	0,5 —	2 —	0,2 cc.	—	9 —
4	0,5 —	2 —	—	0,2 cc.	15′ 5

EXPÉRIENCE XVI

Sérum de typhique, du jour même. Chauffage de 45 minutes à 58°.

Plasma de chien.

	PLASMA salé.	EAU	SÉRUM frais.	SÉRUM chauffé.	TEMPS de coagulation.
1	0,5 cc.	2 cc.	—	—	32 minutes.
2	0,5 —	2 —	—	—	32 —
3	0,5 —	2 —	0,2 cc.	—	5 —
4	0,5 —	2 —	—	0,2 cc.	12 —

Pourquoi cette différence? Deux hypothèses se présentent : ou l'infériorité du sérum chauffé vient de ce que son excito-production s'est amoindrie; ou bien l'excito-production n'est pas sensible au chauffage à 56°, mais le sérum, quand il est frais, possède sa thrombine qui intervient par-dessus l'excito-production (1).

On considérera d'abord qu'il serait surprenant que le ferment n'intervînt pas dans un plasma coagulable spontanément.

En outre une expérience oblige à abandonner l'idée d'une diminution de l'excito-production après chauffage à 56°. Il s'agit d'un sérum pris la veille, mais laissé 24 heures hors de la glacière; aussi son ferment avait-il sans doute perdu singulièrement de sa valeur, si l'on en juge par les chiffres.

EXPÉRIENCE XVII

Sérum de sujet normal. Chauffage de 45 minutes à 56°. Plasma de chien incoagulable à la dilution 0,5 + 1. (V. le tableau ci-contre.)

Les chiffres pour chaque dose montrent une correspondance approximative; donc l'excito-production, supposé qu'elle soit dans le sérum frais seule à intervenir sur le plasma, n'est pas par le chauffage beaucoup diminuée. N'est-ce pas la thrombine dont nous retranchons l'influence et qui représente la perte subie par le sérum chauffé?

Des deux hypothèses que nous proposions, la deuxième nous paraît donc seule défendable : la supériorité du

(1) Nous dirons plus loin que la vérité nous paraît être dans une troisième hypothèse : le ferment agit seul dans le sérum frais, l'excito-production agit seule dans le sérum chauffé.

sérum frais ne peut s'expliquer que par l'intervention de son ferment.

Pour l'excito-production, nous pouvons maintenant l'appeler thrombokinase. Nous lui avons trouvé les caractères que Morawitz assigne à sa kinase : elle n'est pas

	PLASMA SALÉ	EAU	SÉRUM frais.	TEMPS de coagulation.
1	0,5 cc.	0,9 cc.	0,1 cc.	19 minutes.
2	0,5 —	0,8 —	0,2 —	19 —
3	0,5 —	0,7 —	0,3 —	12 —
4	0,5 —	0,6 —	0,4 —	12 —
5	0,5 —	0,5 —	0,5 —	15 —
6	0,5 —	0,4 —	0,6 —	17 —
			SÉRUM chauffé.	
7	0,5 cc.	0,9 cc.	0,1 cc.	23 minutes.
8	0,5 —	0,8 —	0,2 —	19 —
9	0,5 —	0,7 —	0,3 —	19 —
10	0,5 —	0,6 —	0,4 —	15 —
11	0,5 —	0,5 —	0,5 —	17 —
12	0,5 —	0,4 —	0,6 —	20 —

le ferment, elle résiste à la température de destruction du ferment; elle existe dans le plasma salé, c'est-à-dire dans le sang avant le début de tout travail de coagulation; dans un liquide contenant du proferment, elle accélère ou détermine la formation du ferment.

Ainsi le sérum sanguin contient encore, après la coagulation, de la thrombokinase. Thrombogène et kinase sont restés en présence sans faire de ferment. Leur réaction ne s'était pas arrêtée faute de kinase; il faut bien croire que l'antithrombine l'avait interrompue, ou bien — si la kinase est un ferment — que la thrombine formée avait d'elle-même limité l'activation du thrombogène suivant un automatisme commun à toutes les fermentations.

Qu'on le remarque, la kinase, d'après nos expériences, dans le plasma comme dans le sérum se révèle précisément quand le thrombogène est par le chauffage mis hors d'action: comme s'il fallait cette circonstance anormale pour détacher la kinase du thrombogène. Dans le sérum frais, au contraire, elle resterait toujours unie au thrombogène, empêchée par l'antithrombine de l'amener à l'activité: le tout constituant un élément neutre, sans influence possible. Il en résulterait que le sérum frais ne peut agir sur la coagulation du plasma dilué que par son fibrinferment, et que sa kinase n'agit que si le sérum a été chauffé. Un plasma salé étant adopté pour réactif, sa vitesse de coagulation avec le sérum frais mesurerait le ferment de ce sérum, sa vitesse de coagulation avec le sérum chauffé mesurerait la kinase de ce sérum.

Il nous paraît difficile de comprendre pour quelle raison la kinase, qui n'active pas le thrombogène dans le sérum frais, va l'activer dans le plasma dilué auquel on l'ajoute. Nous ne pouvons cependant prouver que les choses ne se passent pas ainsi. C'est pourquoi nous nous contenterons provisoirement d'une formule moins précise pour définir notre mode de dosage des agents coagulants.

Un plasma salé étant adopté pour réactif, on évalue la kinase d'un sérum par l'accélération qu'il apporte, après chauffage, dans la coagulation du plasma dilué; on évalue ce qu'ajoute le ferment du sérum par l'accélération plus grande qu'il apporte, à l'état frais, dans la coagulation du même plasma dilué.

III. — Dosage de la kinase et du fibrinferment.

Pour se placer autant que possible à l'abri des causes d'erreur, il faut employer un réactif constant et éprouver

les sérums dans des conditions semblables. La même saignée nous donnait pour le plasma salé et pour le sérum. Deux ou trois petits tubes de sang pur suffisaient pour avoir après centrifugation 1 ou 2 centimètres cubes de sérum. Une moitié de ce sérum est scellée dans une pipette à boule et mise sous l'eau du bain-marie à 57° pendant cinquante minutes. Nous nous sommes toujours efforcés de maintenir l'étuve très exactement à cette température. Ensuite le sérum chauffé est introduit dans la glacière à côté du sérum frais, et n'en est retiré avec lui qu'après un laps de temps amplement suffisant pour égaliser la température des deux lots de sérum.

Le réactif est un plasma salé de chien dilué à 1 °/₀. Les proportions des mélanges sont invariablement : 0,5 de plasma, 2 d'eau, 0,2 de sérum. Et bien entendu chaque sérum, afin de distinguer son influence pure, est mis en tubes avec une pipette propre et qui ne sert qu'à lui. On vérifie que les tubes à réaction ont tous un même calibre.

Un plasma salé de chien a une coagulabilité assez fixe; mais à peu près seulement. En dehors des irrégularités de vitesse dans une série donnée, irrégularités que nous avons faute d'autre bonne raison mises sur le compte des tubes; en dehors des oscillations que l'on constate d'un jour à l'autre et qui peut-etre doivent s'attribuer à des causes extérieures de température, d'humidité du verre, etc., il semble bien, si l'on suit la courbe de coagulabilité depuis la préparation du plasma jusqu'à son quinzième jour, que la coagulabilite après s'etre exagérée dans les 24 premières heures baisse lentement jusqu'à diminuer de moitié ou davantage. Se forme-t-il dans les premières heures un peu de ferment dans le plasma salé, le thrombogène s'af-

faiblit-il ensuite progressivement (1)? Ce sont des hypothèses qui paraissent vraisemblables, mais qui demanderaient une démonstration.

De ces faits nous retiendrons la nécessité qu'il y a de ne considérer, au moins tout d'abord, que les expériences effectuées le même jour et en même temps. En général nous éprouvions deux sangs à la fois, les deux saignées se suivant à 12 ou 15 minutes d'intervalle. Les sérums étaient essayés sur le plasma réactif au bout de 4 heures régulièrement; si donc ils avaient perdu de leur ferment, ce devait etre dans une proportion égale, la différence d'âge de 15 minutes ne se faisant plus alors sentir. En tout cas les deux sérums centrifugés simultanément, chauffés, refroidis, mis en tubes de même et sur des échantillons semblables du plasma, se trouvaient chaque fois dans des conditions vraiment identiques.

Or on constate, alors, un effet égal des deux sérums sur le plasma.

§ 1. — *Deux sérums provenant de sangs très inégalement coagulables ont le même pouvoir coagulant sur un plasma dilué réactif.*

EXPÉRIENCE XVIII

A 11 h. 30, prise de sang à un typhique. Du sang pur recueilli dans trois tubes à hémolyse se prend dans les trois en 8 minutes. Ces trois tubes fourniront le sérum; et d'autre part du sang recueilli dans 1/4 d'eau salée à 20 °/₀

(1) M. Nolf *(Revue de médecine*, 10 janvier 1910, page 26) pense que la kinase — qu'il appelle thrombozyme — est le premier élément altéré dans les plasmas qui vieillissent.

est porté à la centrifugeuse et donnera le plasma salé.

A 11 h. 40, prise de sang à un malade atteint de cirrhose de Laënnec. Son sang se prend dans trois tubes en 15 minutes. On fait de même que 10 minutes avant pour préparer le sérum et le plasma salé.

La vitesse de coagulation des deux sangs est inégale, et irrégulière pour chacun. Nous sommes assurés que la coagulabilité du cirrhotique est notablement inférieure à celle du typhique.

La différence s'accentue dans leurs plasmas salés, qui sont éprouvés à 2 h. 30.

TENEUR DES MÉLANGES	TEMPS DE COAGULATION	
	Plasma de typhique.	Plasma de cirrhotique.
0,5 de plasma + 1 cc. d'eau.	Incoagulable.	Incoagulable.
0,5 — + 1 — 5 —	32 minutes.	—
0,5 — + 2 — —	29 —	51 minutes.
0,5 — + 3 — —	26 —	36 —
0,5 — + 4 — —	36 —	61 —
0,5 — + 5 — —	40 —	Incoagulable.

A 3 h. 40, essai des sérums.

TENEUR DES MÉLANGES	TEMPS DE COAGULATION	
0,5 de plasma de chien + 2 cc. d'eau.	26 minutes.	
	SÉRUM de typhique.	SÉRUM de cirrhotique.
0,5 de plasma de chien + 2 cc. d'eau + 0,2 de sérum chauffé.....	12 minutes	11 minutes.
0,5 de plasma de chien + 2 cc. d'eau + 0,2 de sérum frais.....	5 —	6' 5

Ne considérons d'abord que le résultat des sérums frais. Étions-nous en droit d'attendre une plus grosse différence?

Assurément. L'excès de ferment dans le sang du typhique, si c'est lui qui est responsable de la coagulation en 8 minutes (au lieu de 15 minutes pour le sang du cirrhotique), doit être considérable. D'après la loi des ferments il y aurait beaucoup plus du double de ferment dans le sang du typhique. Or lorsqu'on double la dose d'un sérum sur un plasma réactif, voici les résultats qu'on obtient : 1 centimètre cube d'un sérum coagule un plasma dilué en 11 minutes, 2 centimètres cubes le coagulent en 6 minutes. Pour un autre sérum et un autre réactif nous avons 12 minutes et 6 minutes 5 (1), etc.

On devrait donc supposer que la diminution du ferment a été plus rapide dans le sérum du typhique, que les quatre heures d'attente ont tendu à les égaliser. Le fait serait d'ailleurs assez difficile à interpréter.

Faut-il voir dans la différence d'une minute et demie que donnent les sérums, sinon la mesure de l'excès de ferment qui a fait la coagulation plus rapide dans le sang et le plasma du typhique, du moins l'indice de cet excès atténué? Nous ne le croyons pas, et l'expérience suivante, faite trois jours après, suffit pour nous détromper.

EXPÉRIENCE XIX

Deux sérums nouveaux sont essayés sur un plasma de chien du jour même et très coagulable.

Le sérum A provient d'un sang qui s'est pris trois fois encore en 8 minutes; le sérum B d'un sang qui s'est pris trois fois en 10 minutes. (Une vitesse de coagulation aussi constante pour le sang pur que dans ces quatre exemples n'est pas la règle; mais lorsqu'elle existe elle n'en a que

(1) On verra plus loin pourquoi ces résultats ne sont pas conformes à la loi de vitesse des fermentations.

plus de signification : nous sommes assurés que la coagulabilité du sang B est inférieure à celle du sang A.)

Plasma A = limites de coagulabilité : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.
Première dilution coagulée : 35 minutes.
Plasma B = limites de coagulabilité : 1 °/₀ — 0,45 °/₀.
Première dilution coagulée : 55 minutes.
Essai des sérums.

TENEUR DES MÉLANGES	TEMPS DE COAGULATION	
0,5 de plasma de chien + 2 cc. d'eau.	18 minutes et demie.	
	Sérum A.	Sérum B.
0,5 de plasma de chien + 2 cc. d'eau + 0,2 de sérum chauffé	7 minutes.	7 minutes.
0,5 de plasma de chien + 2 cc. d'eau + 0,2 de sérum frais.....	4 —	3' 5.

Le sérum B coagule le réactif un peu plus vite que le sérum A. Ce n'est pas ce qu'on attendait, et c'est l'opposé du résultat de l'expérience précédente.

Nous soutiendrions volontiers qu'il ne s'agit pas d'irrégularité de hasard : car dans certaines expériences, et, notamment, dans la précédente, tous les mélanges ont été faits deux fois, et dans les résultats les chiffres de vitesse se repétaient exactement pour chaque mélange. La chose arrive du reste aussi bien pour des résultats comparables à ceux de l'expérience XVIII que pour des résultats en apparence contradictoires comme ceux de l'expérience XIX. Une telle précision, pour qui connait les irrégularités qu'on rencontre à chaque instant dans les expériences de coagulation du plasma salé dilué, doit avoir une signification, alors même que dans d'autres essais la précision ne se retrouverait plus. Mais le facteur qui intervient nous échappe complètement. C'est en vain que nous avons rap-

proché les expériences; on cherche une relation, on croit saisir une règle aussitôt en défaut... et nous n'avons aucune explication à proposer.

Ce que nous constatons seulement, c'est que :

1° Les différences de pouvoir coagulant entre les sérums frais sont très faibles;

2° Elles ne sont pas en rapport avec la coagulabilité des sangs originels et de leurs plasmas salés.

L'observation s'applique au sérum chauffé comme au sérum frais, à la kinase autant qu'au ferment. Dans les sérums sanguins, même après des coagulations très différentes, la kinase se retrouve toujours à peu près constante. La sensibilité du plasma dilué à la kinase du plasma ou du sérum chauffé nous prouve, quand nous trouvons si peu d'inégalités d'un sérum à l'autre, combien peu varie sa quantité dans ces sérums.

La persistance, après coagulation, de la kinase dans le sérum permet de penser que la quantité de kinase ne varie pas non plus dans les plasmas. Étant ferment la kinase ne s'use pas. Elle doit être partout égale avant comme après son action.

On peut évaluer la richesse en kinase de deux plasmas en les chauffant simultanément à 47° et en essayant leur pouvoir coagulant sur un plasma d. réactif après une heure et deux heures d'étuve. Il est certain que ce mode d'évaluation n'est pas parfait; et il expose peut-être à l'influence de causes d'erreur. Néanmoins les résultats montrent une similitude assez frappante.

Par exemple, on trouve pour deux plasmas différents, essayés (à volumes égaux) sur un réactif qui coagule seul en 39 minutes :

Après une heure de chauffage.....	24 et 24 minutes.
Après deux heures —	25 et 22 —

Autre exemple, même plasma réactif (coagule ce jour-là en 40 minutes).

Après une heure de chauffage.....	18 et 20 minutes.
Après deux heures —	24 et 18 —

Autant qu'on peut conclure d'une méthode où les conditions ne sont pas plus absolues, la kinase est à peu près toujours la même dans les plasmas aussi.

IV. — L'antithrombine dans le plasma salé.

Nous ne serons préoccupés dans l'étude de l'antithrombine que de la fonction qu'on lui connaît avec certitude : neutralisation de la thrombine constituée. Elle agit quantitativement, elle s'unit molécule à molécule au ferment qu'elle annule.

§ 1er. *Un sérum donné ne coagule pas également vite deux plasmas dilués de coagulabilités différentes.*

EXPÉRIENCE XX

Sérum d'un diabétique. Pris le jour même. Une partie du sérum est chauffée à 58° pendant 50 minutes.

Plasma A, de prise récente, très coagulable.

Plasma B, vieux, peu coagulable.

Tous deux sont des plasmas salés de chiens. (V. le tableau ci-contre.)

Que le sérum chauffé coagule le plasma B moins vite que le plasma A, cela ne surprendra pas. La kinase du sérum chauffé s'ajoute au proferment du plasma ; il est probable qu'en B le proferment vieilli a subi une diminution qui l'empêchera avant comme après addition de kinase

d'égaler le proferment A ; sa transformation sera donc moins accélérée.

Mais lorsque le ferment est apporté tout fait, en même quantité, à deux plasmas contenant leur fibrinogène,

TENEUR DES MÉLANGES	TEMPS DE COAGULATION	
	Plasma A.	Plasma B.
0,5 de plasma + 2 cc d'eau	18 min. 5	75 minutes.
Idem.	18 — 5	52 —
0,5 de plasma + 2 cc. d'eau + 0,2 de sérum chauffé.....	7 — 5	19 —
Idem.	6 minutes	18 —
0,5 de plasma + 2 cc. d'eau + 0,2 de sérum frais.....	4 min. 5	14 min. 5
Idem.	4 — 5	14 — 5

quelle cause retarde dans le plasma peu coagulable l'action du ferment? Il y aurait, à l'égard du ferment, comme une réceptivité qui viendrait plus ou moins tôt suivant la coagulabilité du plasma.

Or pour les plasmas incoagulables, et si les doses de sérum sont comme ici 0,2 centimètre cube, la réceptivité ne vient pas. 0,1 ou 2 centimètre cube de sérum ne coagulent pas $2^{cc},5$ de plasma d. chauffé huit heures à 47°. De même 0,1 centimètre cube de sérum ne coagule jamais $2^{cc},5$ de plasma s. dilué et oxalaté.

Le ferment du sérum attend-il pour agir que du ferment de plasma soit né? Non. Nous savons qu'en donnant au plasma d. chauffé et au plasma d. oxalaté un peu plus de sérum (1), le ferment du sérum coagule le fibrinogène; à parties égales nous avons vu le sérum coaguler le plasma

(1) Hammarsten avait déjà remarqué que de faibles doses de sérum ne coagulent pas le plasma oxalaté ordinaire, tandis que de fortes doses le coagulent. Il attribuait le fait à l'influence gênante de l'oxalate. Morawitz fait observer que l'explication n'est pas satisfaisante, et pense que l'antithrombine joue un rôle.

chauffé en une minute. Il n'y a dans cette contradiction qu'une dose suffisante à atteindre. La réceptivité du plasma, c'est la saturation de son antithrombine.

Un plasma chauffé et incoagulable possède encore toute son antithrombine, car il faut pour altérer l'antithrombine une température très supérieure à 47°; si l'antithrombine de $2^{cc},5$ de plasma chauffé n'est pas saturée par 0,2 centimètre cube de sérum, l'antithrombine de $2^{cc},5$ de plasma frais ne l'est pas davantage; et la quantité qui reste alors s'exerce sur le ferment que produit peu à peu ce plasma; c'est aux dépens de celui-ci qu'elle se sature. Le rôle du sérum est fini; le plasma est pour ainsi dire seul, mais il est débarrassé d'une partie de son antithrombine. Aussi la coagulation sera-t-elle bien plus rapide que s'il n'y avait pas eu de sérum. Dans l'expérience XX la part d'antithrombine que prend le sérum est la même dans les deux plasmas; peut-être le reste d'antithrombine n'est-il pas en B plus fort qu'en A d'une façon absolue, mais il l'est en tout cas relativement au proferment vieilli et diminué. C'est pourquoi l'instant de saturation (et la coagulation qui suit) arrive moins vite pour ce dernier plasma.

§ 2. — *En l'absence d'antithrombine, la coagulation du plasma s'achève en quelques instants.*

On trouve encore dans l'expérience XX un fait très important. Le plasma A additionné d'une dose de sérum frais qui ne sature pas son antithrombine donne, avec son seul proferment par conséquent, un caillot en quatre minutes et demie. L'élimination, même incomplète, de l'antithrombine dans un plasma permet donc au proferment de produire en 4 minutes assez de ferment pour achever la coa-

gulation. La seule différence entre les deux premiers et les deux derniers tubes du plasma A, c'est que les derniers n'ont plus ou ont à peine d'antithrombine. On voit que la coagulation est dans le plasma imminente, on voit toute la valeur de l'antithrombine dans la coagulation.

Qu'on nous permette maintenant de revenir à l'expérience de MM. Bordet et Gengou.

Ils ajoutent du sérum frais à du plasma oxalaté : l'antithrombine est saturée, l'excès de ferment du sérum coagule le fibrinogène en 3 minutes. Ils ajoutent à du plasma identique du même sérum vieux de trois heures : l'antithrombine, malgré la diminution du ferment sérique, est encore saturée; le faible excès du ferment du sérum coagule le fibrinogène en trois heures. D'autre part à du plasma dilué non oxalaté ils ajoutent 1/10 du sérum frais : l'antithrombine est saturée, l'excès du ferment du sérum et le ferment du plasma coagulent le fibrinogène en 3 minutes. A un plasma semblable ils ajoutent 1/10 du même sérum vieux de trois heures : l'antithrombine est saturée (1), le très faible excès du ferment du sérum et le ferment du plasma coagulent le fibrinogène en 3 minutes encore.

Il est clair que 3 minutes est un minimum de temps qui représente la coagulation dans les meilleures conditions réalisables (2), absence d'antithrombine. La rapidité du phénomène ne paraîtra pas exagérée, si l'on compare avec les tubes du plasma A (dans l'expérience XX) qui

(1) L'antithrombine est bien saturée, car en oxalatant le mélange, ils constatent que la coagulation survient tout de même au bout d'un ou deux jours.

(2) On se rappelle l'interprétation de MM. Bordet et Gengou : en milieu oxalaté, c'est le ferment qui agit; en milieu non oxalaté, c'est l'excito-production, fonction accessoire du ferment. Par deux propriétés absolument différentes le ferment fait dans les deux cas un caillot en 3 minutes. La coïncidence de vitesse est aussi étonnante que dans notre interprétation. Évidemment et de toute façon elle représente le minimum de durée réalisable.

additionnés de sérum frais n'ont pas toute leur antithrombine saturée et pourtant se coagulent en 4 minutes et demie. Ainsi le proferment du plasma dilué, dans le cas de MM. Bordet et Gengou, libre d'antithrombine n'a plus rien à gagner en recevant un supplément de ferment sérique; peu importe donc que celui-ci soit faible ou fort; et nous pouvons dire avec MM. Bordet et Gengou que « ce qui coagule le fibrinogène, ce n'est pas le fibrinferment apporté par le sérum, c'est celui qui se forme extemporanément au dépens du proferment propre au plasma lui-même ».

A notre avis, il ne s'agit dans cette expérience que d'une saturation de l'antithrombine du plasma par le ferment du sérum. Celui-ci se substitue au ferment à venir et donne libre cours à la transformation du proferment. Ce rôle mérite bien toujours le nom d'excito-production.

Enfin ce rôle appartient bien au ferment, comme l'avaient dit MM. Bordet et Gengou, puisqu'il disparaît avec lui dès qu'on chauffe le sérum à 56°. Il n'y a plus rien alors pour neutraliser l'antithrombine.

Nous sommes très loin de l'excito-production que nous avons constatée dans nos expériences, celle qui se manifeste dans les plasmas et les sérums chauffés. C'est en effet tout autre chose. Nous ne dirons plus maintenant qu'elle résiste dans le sérum au chauffage, mais qu'elle n'apparaît que par le chauffage; car elle est la kinase du plasma ou du sérum, et le chauffage seul peut détacher la kinase de son thrombogène.

Il n'y a plus qu'un point à éclaircir. Le sérum de plasma salé, lorsqu'il a été chauffé à 56°, ne manifeste, contrairement au sérum naturel, aucun pouvoir accélérant sur la coagulation du plasma salé dilué. Le chauffage n'a donc pas libéré de kinase? Cela est très probable en effet, tout

porte à croire qu'il n'y a pas de kinase dans le sérum de plasma salé. On ne peut en donner la raison; mais dans la coagulation du plasma dilué, disent MM. Bordet et Gengou, « la transformation affecte la totalité du proferment ». Aussi constate-t-on une abondance particulière du ferment dans le sérum, qui se montre beaucoup plus actif sur un plasma oxalaté que le sang défibriné lui-même.

En résumé, il y a une différence absolue entre le mode d'action du sérum frais sur le plasma dilué et celui du sérum chauffé. Le sérum frais par son ferment supprime l'antithrombine du plasma (1); le sérum chauffé ajoute sa kinase au proferment du plasma.

Ces faits, bien entendu, ne sauraient être spéciaux au plasma salé. C'est de la même façon qu'il faut comprendre l'effet de quelques gouttes de sérum sur la coagulation du sang. Le premier effet du ferment est d'écarter l'antithrombine; le proferment, qui ne demande qu'à se transformer, devient ferment et achève la coagulation presque aussitôt.

Et lorsqu'on ne fait pas intervenir de sérum, lorsqu'on laisse le sang pur à sa coagulation spontanée, c'est encore la même succession qu'il faut admettre. Dès le début du ferment se forme; mais tant que l'antithrombine n'est pas saturée, rien ne le révèle. Tout à coup le ferment qui

(1) Une constatation déjà faite plus haut montre que lorsqu'on reste dans les faibles doses de sérum, le ferment de celui-ci agit exclusivement en neutralisant l'antithrombine. Nous avons vu (page 93) un plasma coagulé en 11 minutes par 1 centimètre cube et en 6 minutes par 2 centimètres cubes de sérum. C'est une diminution de temps de moitié qui ne s'explique pas si la thrombine du sérum agit en ferment sur le fibrinogène, qui s'explique au contraire si elle agit par simple neutralisation de l'antithrombine du plasma. Le ferment du plasma apparaît progressivement, supposons une unité chaque minute. Si 10 unités d'antithrombine font attendre 10 minutes l'apparition du ferment utile, une diminution de moitié de l'antithrombine ne la fera plus attendre que 5 minutes. L'apparition du ferment utile commence deux fois plus tôt.

paraît trouve le champ libre, en peu d'instants son œuvre est achevée. De là vient, après une période silencieuse, l'apparence explosive de la formation du ferment.

§ 3. — *La coagulabilité d'un plasma est inversement proportionnelle à sa quantité d'antithrombine.*

Un premier fait l'indique : tandis que deux sérums produisent le même effet sur un même plasma, un sérum produit sur deux plasmas différents des effets proportionnels à la coagulabilité des plasmas. Et d'autre part, lorsque pendant plusieurs jours on essaie sur un plasma une série de sérums, la coagulabilité du réactif subit, nous l'avons dit, des oscillations; et la courbe que donnent les temps de coagulation avec les sérums est parallèle à la courbe des temps de coagulation sans sérums.

§ 4. — *On reconnaît l'influence de l'antithrombine dans le plasma sans faire intervenir le sérum.*

EXPÉRIENCE

Plasma salé humain, dilué à 1 °/₀. Une partie est chauffée 50 minutes à 57°.

	PLASMA dilué frais.	PLASMA dilué chauffé.	TEMPS de coagulation.
1	2,5 cc.	0,5 cc.	16 minutes.
2	2,5 —	0,8 —	18 —
3	2,5 —	1 —	18 —
4	2,5 —	1,4 —	23 —
5	2,5 —	2 —	22 —

L'accélération apportée par le plasma chauffé est dans ce cas moins marquée pour les fortes doses. Cela tient à ce que la kinase du plasma chauffé en augmentant de quantité augmente son effet suivant la loi des ferments, tandis que l'antithrombine du plasma chauffé agit quantitativement ; son effet progresse tout simplement en proportion directe de sa quantité.

Le plasma frais ayant dans tous les mélanges la même valeur, nous pouvons négliger son influence.

Supposons que 10 unités de ferment soient nécessaires à la coagulation immédiate du fibrinogène ; et 5 centimètres cubes de plasma chauffé apportent 5 unités de kinase qui, activant le thrombogène du plasma frais, sont capables de produire 20 unités de thrombine en 20 minutes. Le plasma chauffé contiendrait en même temps 10 unités d'antithrombine, qui dans les dix premières minutes ont neutralisé 10 unités de ferment. Les 10 unités utiles de ferment sont apparues dans les 10 minutes suivantes; à la vingtième minute le fibrinogène est coagulé.

La kinase est un ferment. Pour obtenir d'elle le même travail en deux fois moins de temps, il faut quadrupler sa quantité. 2 centimètres cubes de plasma chauffé feront 20 unités de thrombine en 10 minutes; et en 20 minutes 40 unités. Mais 2 centimètres cubes de plasma chauffé comportent 40 unités d'antithrombine. 20 minutes se passeront donc sans qu'une unité utile de ferment soit encore née. Il faudra attendre, étant donnée la valeur de la kinase, 5 minutes pour que 10 unités de thrombine se forment, pour que le fibrinogène se coagule.

Dans l'ensemble, ces essais de dosages faits en mélangeant les sérums humains et les plasmas salés nous montrent que :

Si l'on varie les sérums, c'est-à-dire le ferment et la kinase, les résultats changent très peu (1);

Si l'on varie les plasmas, c'est-à-dire l'antithrombine, les résultats changent beaucoup.

M. P.-E. Weil pense que le défaut de coagulabilité du sang de l'hémophilie familiale vient d'une teneur excessive en antithrombine. Nous constatons que, même pour des sangs dont la coagulabilité paraît normale, les inégalités qui apparaissent dans leurs plasmas salés sont commandées par leur teneur en antithrombine.

V. — Examen d'un hémophile.

Nous suivons depuis peu, avec le docteur Lemierre, un hémophile dont nous voulons consigner ici simplement les résultats de l'examen du sang et du plasma. Il s'agit d'une hémophilie sporadique aussi accusée que possible; et la maladie est en période d'activité, car entre deux prises de sang s'est manifesté un retour d'arthropathie.

(1) Précisons; car nous sommes maintenant avertis d'un écueil à éviter. Quand l'antithrombine du plasma réactif est saturée par le ferment du sérum, la coagulation du plasma s'opère par son proferment en un temps minimum invariable; un peu plus ou un peu moins d'excès de ferment dans le sérum ne se font pas sentir. C'est ce qui arrive pour le plasma additionné de 1/10 de sérum de plasma salé, dans l'expérience de Bordet et Gengou. Il n'y a dans ce cas plus d'évaluation possible du ferment sérique.

Nous devons par conséquent, avant de donner un sens à notre résultat, être assurés que l'antithrombine du réactif n'est pas saturée. Elle ne l'est pas. 0,2 centimètre cube de sérum ne coagule pas $2^{cc},5$ de plasma chauffé. (Si l'antithrombine est saturée dans l'expérience de Bordet et Gengou, c'est que le sérum salé est beaucoup plus riche en ferment, et aussi que la dose de sérum est un peu plus forte : 1/10 au lieu de 1/13 du mélange). Par la quantité d'antithrombine qui reste dans le plasma de nos expériences, par le retard qu'elle apportera à la coagulation, on évalue la quantité d'antithrombine qui a été neutralisée, c'est-à-dire la quantité de thrombine du sérum.

Prise de sang du 14 novembre 1911, à 11 h. 16.

A. Examen du sang.

a : sang seul.

10 centimètres cubes de sang dans un tube à essai ordinaire = caillot en 2 heures.

5 centimètres cubes de sang dans trois tubes à hémolyse = caillots en 10 heures.

1 centimètre cube de sang dans deux tubes à hémolyse = caillots en 5 heures et 7 heures.

b : sang d'hémophile + sérum normal (sérum d'un syphilitique pris 20 heures auparavant).

Sang 1 cc. + sérum 0,05 cc. = 1 h. 45 minutes.
— 1 cc. + — 0,1 = 45 —
— 1 cc. + — 0,15 = 45 —
— 1 cc. + — 0,2 = 40 —

B. Examen du sérum de l'hémophile.

a : Sérum + plasma salé de chien (fait 7 heures après la prise de sang.)

Plasma 0,5 cc. + eau 2 cc. = 22 minutes.
— — = 21 —
Pl. 0,5 + eau 2 + 0,2 sérum chauffé = 21 minutes.
— — = 21 —
Pl. 0,5 + eau 2 + 0,2 sérum frais = } moins de 5 minutes.
— — = }

b : sérum d'hémophile + sang normal (24 heures après la saignée de l'hémophile).

1 cc. sang normal = 21 minutes.
— = 13 —
1 cc. sang normal + 0,05 sér. d'hémophile = 6 m. 5.
— + 0,1 — = 6 m. 5.
— + 0,15 — = 6 m. 5.
1 cc. sang normal + 0,05 sér. de brightique (1) = 7 m. 5.
— + 0,1 — = 5 m. 5.
— + 0,15 — = 7 m. 5.

(1) Tiré d'une saignée faite 20 heures avant.

G. Examen du plasma salé de l'hémophile.

Le plasma salé à 5 °/₀ non seulement ne donne aucun caillot dans toutes les dilutions depuis 1,66 °/₀ jusqu'à 0,45 °/₀ mais ne montre pas trace de fibrine à la paroi, ce qui jamais ne se voit pour les plasmas les moins coagulables.

Le plasma salé à 3 °/₀ et dilué aux concentrations optimæ (0,7 °/₀ et 1 °/₀) a produit une traînée incomplète de fibrine, mais n'a pas coagulé.

Prise de sang du 21 novembre 1911 à 10 h. 45.

A. Examen du sang.

a : sang seul.

10 cc. de sang dans un tube à essai ordinaire = 2 h. 1/2.

1 cc. de sang dans deux tubes à hémolyse = 12 heures.

b : sang d'hémophile + sérum normal (sérum pris 24 heures avant).

Sang 1 cc. + sérum 0,05 cc. = 45 minutes.
— 1 cc. + — 0,1 = 30 —
— 1 cc. + — 0,15 = 30 —
— 1 cc. + — 0,2 = 22 —

B. Examen du sérum (examen comparatif du sérum d'hémophile et d'un sérum normal tiré d'une prise de sang faite à un pneumonique une demi-heure après la saignée de l'hémophile. Le sang du pneumonique coagulait en moins de 10 minutes, et nous verrons que son plasma salé comme le sang a une coagulabilité normale).

Sérums + plasma salé de chien (fait 7 heures et 7 h. 1/2 après les prises de sang des malades).

Pl. 0,5 cc. + Eau 2 cc. . . . . = 49 minutes.
— — = 57 —
Pl. 0,5 + Eau 2 + sér. Hem. chauffé 0,2. = 9 minutes 5
— — = 12 —
Pl. 0,5 + Eau 2 + sér. Hém. frais 0,2. . = 3 — 5
— — = 3 — 5
Pl. 0,5 + Eau 2 + sér. Pneum. chauffé 0,2. = 9 — 5
— — = 9 — 5
Pl. 0,5 + Eau 2 + sér. Pn. frais 0,2. . . = 3 — 5
— = 3 — 5

C. Examen des plasmas salés.

a : Plasmas seuls.

Hémophile : même résultat que la fois précédente.

Pneumonique : limites de coagulabilité : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀. Première coagulée = 42 minutes.

b : Plasmas salés dilués et oxalatés à 1 °/₀₀ + sérum de plasma salé de chien préparé immédiatement avant et oxalaté à 1 °/₀.

Plasma d'hémophile.		Plasma de pneumonique.
Pls. d. oxal. + 0,2 de sérum =		= 56 minutes.
— + 0,3 — =		= 15 —
— + 0,4 — =		= 8 —
— + 0,5 — = 6 minutes.		= 4 —
— + 0,6 — = 6 —		= 4 —
— + 0,7 — = 6 —		= 4 —
— + 0,8 — = 6 —		= 5 —
— + 0,9 — = 6 —		= 6 —

Ces expériences conduisent à la conclusion que le sérum d'hémophile contient autant de ferment qu'un sérum normal; le 15 novembre on le constate sur un sang normal, le 21 novembre sur un plasma salé de chien. La dernière expérience du 21 novembre nous montre d'autre part que l'antithrombine est dans le plasma salé de l'hémophile beaucoup plus abondante que dans celui du pneumonique.

Les résultats relatifs à la teneur en kinase (sérum chauffé) étant différents, nous ne pouvons là-dessus conclure encore.

MM. Nolf et Herry (1) ayant employé le plasma salé dans l'examen d'un hémophile, nous devons comparer leurs résultats aux nôtres. Nous devons néanmoins signaler tout de suite une différence entre leur plasma et le nôtre. Notre plasma est fait selon les proportions de MM. Bordet et Gengou : 1/4 d'eau salée à 20 °/₀ et 3/4 de sang. Nolf et

(1) *Revue de Médecine*, 10 janvier 1910.

Herry mélangent une partie de sang et une partie d'eau salée à 10 °/₀. Leur liquide ne contient qu'une moitié de sang et est incoagulable par simple dilution.

Nolf et Herry font à 10 minutes d'intervalle trois prises de sang à un hémophile, un nerveux et un convalescent de pneumonie. Ils en tirent trois sérums et trois plasmas salés.

1° Le sérum d'hémophile, disent-ils, ne contient pas de thrombine, car il ne coagule pas la solution de fibrinogène oxalatée. On constate en effet sur le tableau de leur expérience que 0,05 centimètre cube de sérum d'hémophile, 0,1 centimètre cube et 0,3 centimètre cube ne déterminent aucun phénomène de coagulation dans 3 centimètres cubes de solution de fibrinogène. Mais il faut remarquer que les mêmes doses des autres sérums ne font un caillot qu'au bout de 18 heures. Entre une coagulation aussi lente et l'absence de coagulation il y a une différence, mais elle n'est pas grande. La légère infériorité du sérum d'hémophile en thrombine n'est d'ailleurs pas certaine; on verra en effet dans les préliminaires de l'expérience que les deux sérums témoins ont été essayés sur le réactif 3 heures après la prise de sang, le sérum de l'hémophile 7 heures après la prise de sang. qu'il faille calculer l'âge du ferment d'après l'heure de la coagulation comme le font Nolf et Herry, ou d'après l'heure de la prise de sang comme nous l'avons fait, peu importe ici; il résulte en tout cas que l'épreuve n'a pas été faite en même temps pour l'hémophile et pour ses témoins. Dans les expériences de coagulation, les causes d'erreurs sont si importantes dès qu'il s'agit de comparer des expériences faites à des moments différents qu'elles suffiraient, quelle qu'ait été la rigueur de la technique, à expliquer l'infériorité légère constatée par les chiffres de Nolf et Herry.

En tout cas il nous est impossible de dire que le sérum d'hémophile ne contient pas de thrombine. Si le ferment avait manqué dans notre sérum d'hémophile, le déficit se serait immanquablement fait sentir par comparaison avec le pouvoir coagulant du sérum de pneumonique. Nous concluons très affirmativement que le ferment est égal dans nos deux sérums.

2° Nolf et Herry constatent que le plasma salé d'hémophile est beaucoup moins sensible que les autres à l'action d'un sérum. Nous avons retrouvé le même fait. Mais ils l'expliquent par une altération, chez l'hémophile, de la thrombozyme du plasma, laquelle est devenue rebelle à l'influence des substances thromboplastiques (1). Or toute action thromboplastique nécessite, dans la théorie même de Nolf, la présence du calcium ; quand nous opérons en milieu oxalaté, comme dans la dernière expérience du 21 novembre, le facteur thromboplastique est éliminé.

(1) Nolf distingue dans la thrombokinase de Morawitz deux substances : l'une est bien la même que la kinase (mais agit dans sa théorie par un mécanisme tout différent) et provient des leucocytes et de l'endothélium vasculaire ; l'autre est thromboplastique et existe dans tout extrait cellulaire. Son rôle est le même, nous dit Nolf, que celui de la poudre de verre.

Le vitellus d'œuf de poule ne contient que des substances thromboplastiques, car « ajouté à un mélange de fibrinogène et de thrombogène de mammifère, il le laisse complètement fluide ». Or une goutte de vitellus de poule provoque dans 5 centimètres cubes de plasma salé dilué d'un sujet normal « la coagulation dans un temps qui varie de quelques minutes à 2 heures », tandis que dans 5 centimètres cube de plasma salé d'hémophile il n'y a de coagulation qu'après 27 heures, 18 heures, ou bien, il n'y a pas de coagulation du tout.

Ce résultat ne surprendra pas. La poudre de verre à laquelle Nolf assimile les thromboplastiques n'a dans la coagulation d'un plasma salé dilué d'autre action que l'action infiniment multipliée de la paroi du tube de verre. Nous connaissons l'action de la paroi. En lui supposant une valeur constante, un pouvoir adjuvant toujours le même, nous l'avons vue ne pas réussir à mener à coagulation tel plasma moins coagulable qu'un autre. L'action thromboplastique est du reste un facteur peut-être indispensable. Mais qu'on suppose dans le plasma faible un proferment moins abondant ou plutôt, comme nous le croyons, une antithrombine plus abondante ; le ferment produit aussi bien dans ce plasma verra naturellement son effet retardé. Il ne nous paraît pas prouvé par l'expérience de Nolf et Herry qu'il s'agisse d'un état réfractaire de la thrombozyme aux substances thromboplastiques.

Sont en présence dans ce cas : le ferment du sérum, le fibrinogène du plasma, l'antithrombine du plasma ; dans nos deux plasmas les fibrinogènes sont égaux, le ferment apporté est le même, il faut bien que l'antithrombine soit l'élément qui diffère.

La diminution de sensibilité à l'action du sérum a été constatée par Nolf et Herry dans le plasma salé non oxalaté de l'hémophile. Ils ne la retrouvent pas dans le plasma oxalaté simple de l'hémophile. Nous pensons que cela tient seulement à ce que le plasma oxalaté ordinaire est un réactif peu sensible. On trouve dans les expériences de Nolf et Herry des coagulations toujours extrêmement lentes et souvent incomplètes ; il nous a semblé préférable d'employer pour nos expériences en général des doses fortes qui donnent des résultats plus gros mais plus sûrs peut-être.

Le sang hors des vaisseaux se coagule toujours. Le seul caractère à distinguer dans plusieurs sangs, tous coagulables, sera donc la vitesse avec laquelle s'accomplit le phénomène ; et c'est en somme par la durée de la coagulation qu'on évalue dans un sang le degré de la coagulabilité. On ne saurait reprocher à cet indice de n'avoir qu'une valeur conventionnelle ; la vitesse n'est pas accessoire dans la coagulation ; il faut remarquer au contraire que la coagulation pour arrêter l'hémorrhagie n'a d'effet utile qu'autant qu'elle est rapide. La vitesse de la coagulation exprime donc parfaitement dans quelle mesure le but est atteint.

Mais il l'est trop bien ; les différences qui se manifestent entre les sangs n'ont pas paru assez nettes ; d'autre part des irrégularités inexplicables, qui vont parfois du simple au double pour un même sang, interdisaient de faire état des faibles différences. On a cherché une méthode plus précise.

La vitesse d'une fermentation dépend de la quantité du ferment. Lorsque deux sangs recueillis dans des tubes semblables se prennent, l'un en 8 minutes, l'autre en 15 minutes, la théorie commande d'admettre que la quantité de ferment qui a agi était plus grande dans le premier que dans le second. Chaque caillot exsude un sérum qui contient le ferment de la coagulation ; en dosant le ferment dans ces sérums, en éprouvant leur pouvoir coagulant sur un réactif sensible et sûr, on pouvait espérer des résultats plus accusés et exacts, indiquant, mieux que la vitesse de

fermentation, la quantité de ferment produite par chacun des deux sangs.

Le réactif qu'a proposé M. Arthus est le plasma fluoré. Nous en avons essayé. Il se prépare très simplement, mais on ne l'obtient pas toujours pur; on y trouve des flocons de fibrine. Surtout il nous a paru un réactif inégal et peu sensible. Nous l'avons changé pour le plasma oxalaté. Celui-là est limpide; mais à part ce maigre avantage, il a les mêmes torts que le précédent.

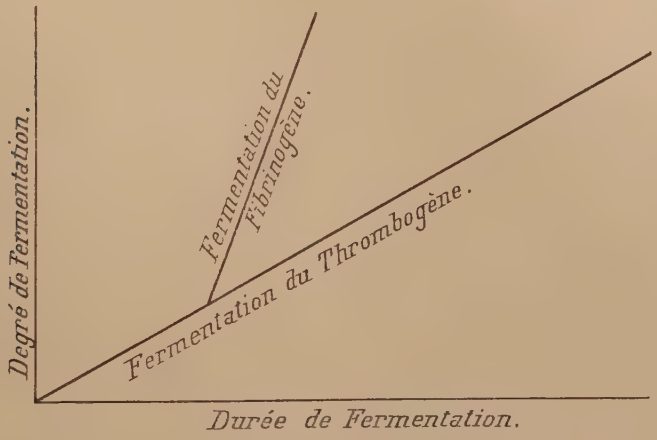
Le plasma salé dilué, bien que plasma spontanément coagulable, peut être parfaitement utilisé comme réactif, car il se montre très sensible au ferment, l'addition d'un très petit volume de sérum accélère sa coagulation dans une proportion considérable. Pour cela seul il devrait être préféré aux plasmas oxalaté et fluoré. Mais son privilège est de réagir à la kinase (ce que l'absence de calcium interdit aux deux autres), d'être sensible à l'addition d'un extrait de tissu, d'un sérum ou d'un plasma chauffés. Il est donc particulièrement propre à l'étude des éléments coagulants qu'on connait dans le sérum et dans le plasma.

On a vu le résultat : que tous les sérums humains frais apportent une égale accélération à la coagulation d'un même plasma salé de chien.

Mais ce fait ne doit pas surprendre.

On distingue aisément, dans la coagulation du sang, deux fermentations. L'une est celle du thrombogène et donne le ferment, l'autre est celle du fibrinogène et donne la fibrine. La production du ferment précède naturellement la transformation du fibrinogène, mais en outre elle

se poursuit longtemps après qu'il n'y a plus dans le sang de fibrinogène à transformer ; les expériences de M. Arthus en font foi. La fermentation du fibrinogène est courte, achevée facilement, et se greffe, en lui empruntant ses premiers produits, sur la fermentation du thrombogène qui est de portée beaucoup plus longue. Leur marche pourrait se schématiser ainsi :



Cette notion nous avertit déjà de ne pas chercher dans le résultat final de la première fermentation les raisons qui ont déterminé la précocité de la seconde.

M. Arthus (1) a vu le pouvoir coagulant du sérum augmenter assez longtemps. Le phénomène doit commencer comme il finit. Tout le proferment à transformer ne devient pas tout le ferment en une fois, les molécules de ferment naissent une à une. La première engage sur le fibrinogène une lente action ; la deuxième survient et s'ajoute, puis la troisième ; et trois molécules de ferment, qui sont d'un rendement déjà plus grand, trouvent un fibrinogène déjà impressionné ; si bien qu'au fur et à

(1) *Biologie*, 30 novembre 1901.

mesure que la transformation du fibrinogène est plus avancée, le rendement s'accroit. La montée du ferment précipite les choses, une dernière molécule apparue fait le caillot complet. Quelle cause peut hâter ce moment, si ce n'est la vitesse de fermentation du thrombogène? A coup sûr le ferment final n'expliquera rien.

Le fibrinogène n'attend qu'une dose suffisante de ferment. Cette dose est supposée constante pour tous les fibrinogènes: car on n'envisage pas dans les fermentations la susceptibilité de la susbtance a transformer, et la quantité de fibrinogène ne varie pas assez dans des sangs différents pour influencer la vitesse de sa fermentation. Il était donc, *a priori*, beaucoup plus logique de chercher l'élement qui règle la vitesse de transformation du thrombogène : la kinase; car nous ne connaissons qu'elle pour accélérer la production du ferment.

Il faut le reconnaitre, la quantité de kinase reglant la vitesse du processus, comme elle le fait dans l'experience et même dans la nature (influence de la plaie sur la vitesse de la coagulation du sang [1]), c'était la une solution bien simple et vraisemblable. Morawitz, malgré quelques réserves sur des influences secondaires, avait présumé toute l'importance de son role: et nous devons avouer que nous attendions de confiance des différences nettes et régulières.

Mais la teneur des sérums chauffés en kinase ne varie pour ainsi dire pas.

Donc, la vitesse d'activation du thrombogène serait toujours la même. Et pourtant la dose suffisante de ferment n'est pas toujours atteinte aussi vite. Il n'y a plus qu'un recours possible à la logique : supposer que la for-

(1) Mutin, *Biol.*, 1er juin 1901. « Influence de la peau sur la coagulabilité du sang.

mation du ferment ne commence pas aussitôt dans tous les sangs.

A vrai dire, aucune expérience ne montre que la réaction de la kinase sur le thrombogène ne débute pas toujours dès que le sang a perdu le contact de l'endothélium, et qu'une antikinase puisse retarder ou modérer la réaction. Mais l'antithrombine naturelle est au contraire une réalité prouvée aujourd'hui. Qu'elle soit dans un sang un peu plus abondante, elle éloignera l'instant où la thrombine qui se forme ne trouve plus d'antithrombine et peut s'employer à la coagulation.

Dans tous les sangs la formation du ferment commence aussi tôt et progresse aussi vite. Mais toute molécule apparue est annulée par une molécule d'antithrombine, et cette action ne s'arrête qu'avec l'épuisement de l'antithrombine. Elle a duré plus longtemps dans le sang qui se coagulait en 15 minutes, le ferment formé n'a compté pour le fibrinogène qu'à la douzième ou treizième minute. Dans le sang qui se coagulait en 8 minutes ce n'est pas plus de ferment qui a agi, c'est un ferment égal qui a agi plus tôt.

En fait les plasmas contiennent des quantités inégales d'antithrombine, car ils neutralisent des quantités inégales de sérum; ceux qui neutralisent les plus grandes quantités de sérum sont ceux dont la coagulabilité est le plus faible. La coagulabilité d'un plasma est inversement proportionnelle à sa teneur en antithrombine.

Il suffit donc, sans faire intervenir de sérum, d'évaluer la coagulabilité du plasma salé dilué. Nous en sommes revenus au moyen élémentaire, à une simple mesure de vitesse, à laquelle s'ajoute néanmoins dans le plasma salé la notion importante des limites de coagulabilité.

Mais si l'on compare dans une courbe les coagulabilités

de plusieurs sangs et de leurs plasmas, on constate qu'elles ne varient pas parallèlement. Cela tient certainement à l'irrégularité de la coagulation du sang pur. Par exemple, un malade donne trois tubes de sang qui se prennent en 9, 11 et 20 minutes ; son plasma salé a pour limites de coagulabilité : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀, et sa première coagulée est prise en 39 minutes. Un mois plus tard le plasma est identique : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀ et 36ᵐ,5 ; mais le sang pur se coagule en 15, 16 et 17 minutes.

Des causes dites extérieures font donc des différences (de 9 à 20 minutes pour un même sang) qui ne sont guère dépassées, sauf exceptions, pour des sangs différents. En somme, le sang dispose pour coaguler de facteurs d'une extrême puissance et de conditions naturellement parfaites ; non seulement rien ne l'empêche de coaguler, mais la vitesse de coagulation varie peu. Et pourtant le sang pur est sensible aux causes extérieures incomparablement plus que tous ses dérivés, plasmas salé, oxalaté, etc. Voilà le fait incompréhensible. Il empêche la plupart du temps d'affirmer que tel sang est plus coagulable que tel autre.

Les plasmas salés révèlent des différences de coagulabilité qu'on ne pouvait soupçonner dans les sangs. La dilution seule ne peut l'expliquer (1). Peut-être le sel altère-t-il la kinase ; en la diminuant dans les plasmas il grossirait, relativement au proferment, leurs inégalités en antithrombine. Nous l'avons dit déjà, le plasma salé dilué nous paraît, par la valeur de son proferment, beaucoup plus près du sang circulant que du sang extravasé. Si la coagulabilité du sang circulant est originellement plus variable que celle du sang extravasé, le plasma salé doit traduire ces variations, il doit exprimer le rapport de l'antithrom-

(1) Voir les expériences de Stodel, *Biologie*, 14 nov. 1903. « Influence de la dilution sur le temps de coagulation du sang *in vitro* ».

bine au proferment, dégagé des influences extérieures.

Ceci est impossible à prouver, on ne connaîtra jamais la coagulabilité du sang circulant. Mais il faut considérer que le sel n'a dans le plasma rien supprimé, rien ajouté. S'il a indirectement amplifié le rôle de l'antithrombine, il ne l'a pas créé. La coagulabilité du sang comme du plasma dépend certainement avant tout de sa teneur en antithrombine. Elle n'est pas la solution rigoureuse du problème, car en évaluant les sérums nous avons senti d'autres influences, beaucoup plus faibles; mais elle est le facteur le plus clair et le plus important.

Et cela est conforme aux idées que nous avions développées, en exposant la théorie sur la fonction de l'anticoagulation. L'organisme ne fait pas la coagulation. Le sang est coagulable; c'est un état, non une fonction. Comme le fibrinogène et le thrombogène la kinase est donnée sans compter, tous trois sont éléments de constitution du plasma. Le sang ne se coagule que lorsqu'il a justement perdu le contact et l'influence de l'organisme; celui-ci lutte contre cet état du sang.

La coagulation procède par fermentations, dispose d'énergies indéfinies. A la coagulation s'oppose une antithrombine quantitative, c'est-à-dire un débit à maintenir. S'il y a fonction — acte et emploi — entretenue et mesurée, c'est ici qu'elle apparaît. C'est ici que résideront les inégalités.

La coagulation n'est pas un acte improvisé. L'éloignement de l'endothélium fait le caillot; le temps perdu n'est qu'un reste de l'activité organique.

CHAPITRE III

RÉSULTATS CLINIQUES

I. — Sujets normaux.

La première notion à déterminer est le degré de coagulabilité du plasma salé chez les sujets normaux.

Nous avons marqué déjà, en exposant la technique, la fixité, pour un même sujet, du degré de coagulabilité de son plasma ; à un mois, à deux mois d'intervalle les chiffres se répètent presque exactement ; et il est indifférent pour cela que le sang ait été pris à jeun ou après le repas. Chacun a donc sa coagulabilité à peu près invariable, chacun son débit d'antithrombine établi — pour parler selon les conclusions des expériences précédentes.

Mais la mesure de l'un n'est pas celle de l'autre, nous aurons à constater entre les sujets sains des différences qui ne sont pas inférieures aux différences entre malades.

Obs. XXIV. 17 octobre 1910.

Soul... (38 ans). Depuis trois semaines à l'hôpital Cochin où il était entré après une commotion électrique. N'a de ce fait présenté du reste qu'une sciatique gauche très mal caractérisée. Sinistrose.

Sang : 5 minutes; 5 minutes; 5 minutes (1).

(1) Nous conviendrons, pour abréger, d'une façon uniforme d'annoter les

Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀; 18 minutes.

Obs. XLIX. 26 novembre 1910.

Mme Baum... (32 ans) admise pour une entéro-colite qui n'a pas été vérifiée.

Sang : 17 minutes ; 17 minutes; 19 minutes.

Plasma salé : 1, 66 °/₀ — 0,45 °/₀; 25 minutes.

Obs. XXXVII. 21 novembre 1910.

Mme Dur... (42 ans). Lombago. Pas de rhumatisme vrai. A eu à l'âge de 20 ans une épistaxis qui n'a cessé qu'au bout de huit jours.

Sang : 15 minutes; 15 minutes; 17 minutes.

Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀; 23 minutes.

Obs. XLIII. 7 décembre 1910.

Bieul... (65 ans). Fatigue ou misère.

Sang : 14 minutes; 14 minutes; 21 minutes.

Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀; 27 minutes.

Obs. XLVII. 17 décembre 1910.

Mme R...-B... (70 ans). Hémiplégie gauche. Aucune affection organique n'est reconnue.

Sang : 23 minutes; 23 minutes; 26 minutes.

Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀; 27 minutes.

Obs. LX. 3 août 1911.

Dru... (55 ans). Se dit diabétique; mais n'a pas de sucre actuellement dans l'urine. Est surtout atteint de mélancolie avec idées de suicide; a fait la veille une tentative en ouvrant un fourneau à gaz. Mais surpris tout de suite il s'est laissé conduire à l'hôpital. Il n'a eu le temps de ressentir aucun

résultats de coagulation. Chacun des trois chiffres qui suivent le mot sang représente la durée de la coagulation dans un des trois petits tubes de sang pur que nous prenions toujours après le sang du plasma salé. Les chiffres 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀ marquent les limites de coagulabilité dans la série des dilutions du plasma salé. Le chiffre de 18 minutes est la durée de coagulation de la première dilution coagulée.

malaise, aucune céphalée. Pouls normal, pas de fièvre. Examen organique négatif.

Sang : 7 minutes ; 7 minutes ; 7 minutes.

Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀ ; 34 minutes.

Obs. VI. 21 juillet 1910.

Perr... (58 ans). Lipomes symétriques.

Sang : 20 minutes ; 20 minutes ; 20 minutes.

Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,7 °/₀ (la coagulabilité n'a pas été recherchée au-dessous de 0,7 °/₀. Mais à cette concentration le caillot est déjà partiel. Première coagulée : 48 minutes.

Obs. IV. 19 juill. 1910.

Br... (28 ans). État de santé parfaite. Antécédents de maladies infectieuses fréquentes, dont une scarlatine (à 25 ans) compliquée de néphrite. L'albuminurie a persisté 2 mois, puis cessé complètement. Actuellement il n'y a pas d'albumine, et rien n'indique une tare rénale.

Plasma salé : 0,83 °/₀ — 0,55 °/₀. La coagulabilité n'a pas été recherchée au-dessous de 0,55 °/₀ ; mais à cette concentration il y a déjà un caillot partiel. A 0,83 °/₀ la coagulation dure 1 heure et demie ; à 0,7 °/₀ elle dure 2 heures un quart.

La coagulabilité est ici tellement faible que l'idée d'une erreur de technique nous était venue. Mais 3 mois après, avec une technique régulière nous retrouvions un résultat analogue.

27 octobre. Sang : 17 m. 5 ; 19 minutes ; 20 minutes.

Plasma salé : 1 °/₀ — 0,45 °/₀ ; 49 minutes.

A 1 °/₀, à 0,55 et 0,45 °/₀ les caillots sont partiels.

Dans les premiers exemples la coagulabilité est : 1,25 — 0,45 °/₀ pour les limites ; 20 à 30 minutes pour la première coagulée. Ces cas sont les plus fréquents.

Mais les cas où la coagulabilité est beaucoup plus faible (obs. VI et IV) sont aussi ceux de sujets chez lesquels il est impossible de constater une affection organique quel-

conque. Du reste, ici pourraient figurer des observations d'affections réelles, mais tellement atténuées ou de nature si éloignée d'un trouble humoral qu'il devient difficile de les rendre responsables de la diminution de coagulabilité constatée. Aussi la fréquence du premier type de coagulabilité n'autorise-t-elle pas à dire qu'il est le type normal, que la coagulabilité faible est une anomalie.

La coagulabilité normale du plasma salé est, suivant les sujets, très variable : cette constatation (qui restreint beaucoup l'importance des recherches cliniques) porte en elle-même un intérêt peut-être pratique. Il nous paraîtrait logique, si la coïncidence de la coagulabilité faible et des hémorragies excessives se vérifie (1), qu'on voulût en tenir compte au moment d'une intervention chirurgicale. Certains opérateurs se sont fait une règle, avant de porter le bistouri dans un foie, de pratiquer préventivement une injection de sérum frais; cette mesure se justifie par une disposition anatomique de l'organe à l'hémorrhagie; certains sujets pour la même disposition humorale appelleront la même précaution. Le degré de coagulabilité du plasma pourrait encore entrer dans les indications d'une opération dont le bénéfice apparaît d'avance discutable.

Enfin chez les femmes enceintes on trouverait peut-être dans la coagulabilité du plasma salé une explication des hémorrhagies profuses imprévues.

Mais lorsqu'on est exposé chez un sujet sain à trouver une coagulabilité aussi faible ou à peu près aussi faible que chez un malade, sa maladie fût-elle constamment caractérisée par une faible coagulabilité, on ne peut plus compter que la notion de coagulabilité mènera jamais positivement à un diagnostic. Tout au plus doit-on espérer

(1) Ce serait la plus claire démonstration — et la seule possible — de l'analogie de valeur entre le plasma salé et le sang dans les vaisseaux.

que la connaissance d'une coagulabilité forte nous écartera d'un diagnostic incompatible avec ce genre de coagulabilité. Et il faut le reconnaître, les cas où ce raisonnement par exclusion aurait une valeur décisive sont rares. Pour tout dire, nous cherchions une application à la clinique que nous n'avons pas trouvée. Ce chapitre, qui devait être le principal, sera le plus court ; car nous nous bornerons à enregistrer les résultats constatés.

Nous pouvons indiquer dès à présent que seules les cardiopathies et les affections hépatiques nous ont montré un trouble net de la coagulabilité, une coagulabilité constamment diminuée.

II. — Maladies infectieusse.

1° *Embarras gastrique fébrile.*

Obs. XX. 12 octobre 1910.

Julien Ris... (17 ans) 38°.
Sang : 7 minutes; 7 minutes; 7 minutes.
Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀; 24 minutes.

Obs. XLI. 5 décembre 1910.

Mlle Gir... (15 ans), Convalescente d'embarras gastrique.
Sang : 8 minutes; 10 minutes; 12 minutes.
Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀; 24 minutes.

2° *Fièvre tyhpoïde.*

Obs. I. 9 juillet 1910.

Mme Fes... (21 ans). Typhoïde au 15e jour 39°5. A eu des vomissements incoercibles au début. Aucune complication actuellement.

Sang : 5 minutes; 7 m., 5.

Plasma salé : 1,66 °/₀ — 0,7 °/₀ (la coagulabilité n'a pas été cherchée au-dessous de cette concentration).

25 minutes.

Obs. XIX. 5 octobre 1910.

Jeanne Dub... (21 ans). Typhoïde au 60e jour. Fin d'une rechute de huit jours : 34°.

Sang : 15 minutes; 15 minutes; 18 minutes.

Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.

24 minutes.

Obs. XVIII. 6 octobre 1910.

Germaine Hav... (20 ans) typhoïde au 30e jour : 38°5 — 39°.

Sang : 12 minutes; 12 m 5; 12 m 5.

Plasma salé : 1,25 — 0,45 °/₀.

24 minutes.

Obs. XXXI. 8 novembre 1910.

Cors... (20 ans). Typhoïde grave, au 12e jour : 39°5. Congestion pulmonaire étendue, avec expectoration sanglante. Respiration très embarrassée, 118 pulsations. Cœur mou; tendance à l'embryocardie.

Sang : 9 minutes; 11 minutes; 20 minutes.

Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.

39 minutes.

Le même, un mois après; il est près de quitter l'hôpital, guéri.

Sang : 15 minutes; 15 minutes; 17 minutes.

Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.

36 minutes.

Obs. XXXVI. 19 novembre 1910.

Julie Sim... (17 ans). Typhoïde au 42e jour; 17e jour d'une rechute : 39°5.

Sang : 12 minutes; 12 minutes; 12 minutes.

Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.

23 minutes 1/2.

Obs. XL. 28 novembre 1910.

Mme Rom... (22 ans). Phlébite typhique. Pas de fièvre.

Sang : 12 minutes; 12 minutes; 19 minutes.

Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.
39 minutes.
La même, le 9 janvier. Elle quitte l'hôpital, guérie.
Sang : 11 minutes; 12 minutes; 12 minutes.
Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.
39 minutes.

Obs. XLV. 12 décembre 1910.

Mon... (18 ans). Typhoïde au 12e jour. 38°5.
Sang : 12 minutes; 12 minutes; 12 minutes.
Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.
27 minutes.

Obs. LI. 22 février 1911.

Mme Dad... (26 ans), typhoïde au quinzième jour, 39°3.
Sang : 12 minutes; 12 minutes; 12 minutes.
Plasma salé : 1,66 °/₀ — 0,45 °/₀.
30 minutes.

Obs. LII. 25 février 1911.

Lis..., typhoïde guérie.
Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.
28 minutes.

Obs. LIII. 8 juin 1911.

Fla..., typhoïde guérie.
Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.
24 minutes.

Obs. LVI. 25 juillet 1911.

Jaf... (28 ans), typhoïde au huitième jour, 39°. Sibilances pulmonaires.
Sang : 8 minutes, 8 minutes, 8 minutes.
Plasma salé : 1,25 — 0,45 °/₀.
26 minutes.

Ces dothiénentéries ne présentaient aucune complication, sauf dans les cas de Cors... et de Mme Rom...

(obs. XXI et XL). Sans vouloir chercher la moindre interprétation pathogénique, nous devons nous demander si la grande égalité que l'on constate dans tous ces résultats est attribuable à la maladie ; en d'autres termes, si la coagulabilité variable des sujets sains n'est pas modifiée par la maladie et amenée pour tous à un degré élevé. Il faut remarquer que les chiffres de coagulabilité, bien qu'étant en général très voisins de 25 minutes, montrent cependant deux fois, et justement pour Cors... et pour Mme Rom... une légère infériorité de coagulabilité. Dans le cas de Cors... on pouvait supposer que l'état pulmonaire réellement grave était la raison d'une infraction à la règle ; mais l'état pulmonaire supprimé, le malade guéri, c'est le même chiffre qui se retrouve. Il en est absolument de même pour Mme Rom... qui devant nous a guéri de sa phlébite sans que sa coagulabilité changeât. Ainsi leurs chiffres de coagulabilité, un peu différents, paraissent être ceux de l'état normal pour l'un et l'autre.

Si, d'autre part, on considère que la faible coagulabilité, bien que peu marquée, se présente pour les cas de fièvre typhoïde sensiblement dans la même proportion que pour les cas de sujets sains, on sera tenté d'admettre que la fièvre typhoïde ne modifie pas la coagulabilité, qu'elle est sans influence sur la fonction.

3° *Syphilis.*

Obs. XV. 30 septembre 1910.

Mlle Tr... (18 ans). Roséole syphilitique.
Sang : 15 minutes ; 15 minutes ; 15 minutes.
Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.
47 minutes.

Obs. VIII. 23 juillet 1910.

Arth. (43 ans). Hémiplégie droite. Aphasie. A eu huit ictus

en deux ans. Syphilis ancienne. Aortite ; insuffisance et rétrécissement aortiques, sans insuffisance cardiaque. Traces d'albumine.

Sang : 9 minutes; 9 minutes; 9 minutes.
Plasma salé : 1 °/₀ — 0,55 °/₀.
39 minutes.

Obs. XXII. 13 octobre 1910.

Mme Tar... Hémiplégie syphilitique.
Sang : 10 minutes ; 10 minutes ; 20 minutes.
Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.
26 minutes.

Obs. L. 14 janvier 1911.

Mme Veuil... (60 ans). Paralysie générale.
Sang : 10 minutes; 12 minutes; 12 minutes.
Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.
49 minutes.

4° Tuberculose.

Obs. VII. 23 juillet 1911.

Dup... (52 ans). Tabès. Pleurésie droite bacillaire. 2 litres d'épanchement ont été retirés. Ramollissement du sommet droit. 39°9.

Sang : 7 minutes; 7 minutes; 10 minutes.
Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.
19 minutes.

Obs. XLIV. 7 décembre 1910.

Langl... (70 ans). Râles crépitants et souffle aigre sous la clavicule gauche. Lésion qui paraît ancienne si on s'en rapporte aux renseignements du malade. Emphysème léger. Rien au cœur. A eu de 18 à 40 ans de très fréquentes épistaxis.

Sang : 7 minutes.
Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.
31 minutes.

Obs. XXIV. 12 novembre 1910.

Guy... (33 ans). Entré pour douleurs de reins (pas d'albu-

mine, pas de brightisme. Ulcère variqueux de la jambe droite.

Bronchite et emphysème. Lésion tuberculeuse du sommet droit; respiration très soufflante en ce point. Cependant il y a peu de dyspnée, pas de cyanose; aucune lésion cardiaque.

« Depuis qu'il se connaît », il a eu tous les étés, aux fortes chaleurs, jusqu'à quatre et cinq saignements de nez par jour.

Sang : 10 minutes; 12 minutes; 19 minutes.
Plasma salé : 0,7 °/₀ — 0,55 °/₀.
1 heure 20.

Dans cette dernière observation la coagulabilité est très faible. Les hémorrhagies anciennes dont parle le malade pourraient faire croire qu'un état hémophilique fruste existe chez lui; mais les chiffres que nous donne le sang pur n'autorisent vraiment pas cette supposition. En outre la coagulabilité du plasma de Guy... ressemble beaucoup à celle de Br... (obs. IV), et pour celui-ci nous n'avons pas trouvé le moindre prétexte à le taxer d'hémophilie.

La tuberculose très bénigne chez Guy... ne peut rien expliquer, puisqu'on la voit dans les cas précédents bien plus grave et pourtant sans influence sur la coagulabilité. Il faut donc s'en tenir à la même conclusion que pour la fièvre typhoïde : aucune modification de la coagulabilité, qui, lorsqu'elle est naturellement faible chez un sujet, reste telle au cours de l'infection.

5° *Rhumatisme.*

Obs. XXXVIII. 26 novembre 1910.

Mme Ric... (27 ans). Rhumatisme articulaire en voie de guérison. (La malade n'a plus de fièvre depuis longtemps, et les douleurs sont maintenant très vagues.)

Sang : 19 minutes; 26 minutes.
Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.
25 minutes.

Obs. LI. 16 février 1911.

Dussi... (40 ans) rhumatisme chronique consécutif à des crises douloureuses qui n'ont jamais été absolument caractéristiques.

Sang : 8 minutes; 12 minutes; 12 minutes.

Plasma salé : 1 °/₀ — 0,45 °/₀.

36 minutes.

Obs. LIV. 24 juin 1911.

Hi... (21 ans). Rhumatisme articulaire aigu fébrile; le 18 et le 19 juillet la température était encore de 39°. Elle est aujourd'hui de 37°. Cette crise, la deuxième, date de 13 jours; pieds, mains, coudes, épaules, genoux ont été touchés des deux côtés. Au cœur on trouve un souffle apexien et axillaire au premier temps. Le myocarde ne donne aucun signe d'altération.

Sang : 10 minutes; 10 minutes; 12 minutes.

Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.

38 minutes.

Obs. LV. 24 juin 1911.

Émile At... (20 ans). Rumatisme articulaire aigu fébrile. Le 20 la température était de 39°5. Elle est aujourd'hui de 36°8. C'est la troisième crise, elle date de huit jours. Il n'y a eu que des douleurs fugaces et légères dans les quatre membres. Mais d'autres crises à 14 et 16 ans ont été très caractérisées. On trouve du reste à l'auscultation du cœur un souffle systolique axillaire et un double souffle aortique, sans signe d'insuffisance cardiaque.

Sang : 7 minutes; 7 minutes; 7 minutes.

Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.

34 minutes.

Dans ces deux derniers cas le diagnostic est indiscutable, et il est intéressant de constater que la coagulabilité est à peine diminuée.

6e *Pneumonie.*

Obs. XIV. 28 septembre 1910.

Mme Ren... (67 ans). Pneumonie franche aiguë au troisième jour, 39°. Aucune lésion cardiaque.

Sang : 17 minutes; 25 minutes; 30 minutes.

Plasma salé : 1 °/₀ — 0,45 °/₀.

1 heure 1/4.

La même, deux jours après, le 30 septembre.

Sang : 35 minutes; 45 minutes; 45 minutes.

Plasma salé : 1 °/₀ — 0,45 °/₀.

1 heure 10.

Mort deux jours après. L'autopsie montre une pneumonie du lobe inférieur droit.

Obs. LX. 1er août 1911.

Mme Sand... (65 ans). Pneumonie très grave. Subcoma. Pouls insensible, incomptable, 39°. Mort le lendemain. L'autopsie a montré une hépatisation grise du sommet droit.

Sang : 8 minutes; 8 minutes; 8 minutes.

Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.

35 minutes.

Obs. LXII. 21 novembre 1911.

Mme Ler... (51 ans) pneumonie franche aiguë, de la base gauche, au septième jour, 38°. La température est tombée subitement à 39° où elle était hier encore.

Sang : 10 minutes; 10 minutes; 10 minutes. Sédimentation très nette.

Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.

42 minutes.

Obs. XXV. 17 octobre 1910.

Vaug... (38 ans). Point de côté avec fièvre (38°) et crachats rouillés, sans foyer de pneumonie.

La maladie a évolué ensuite lentement vers la guérison. Pas de pneumocoques dans l'expectoration.

Sang : 12 minutes.

Plasma salé : 1,66 °/₀ — 0,45 °/₀.
19 minutes.

Obs. XXIII. 13 octobre 1910.

Mme Legr... (60 ans). D'abord considérée comme atteinte de pneumonie, jusqu'au lendemain de la prise de sang; la fétidité de l'haleine révéla ensuite l'existence d'une gangrène pulmonaire qu'on opéra sur-le-champ. La malade mourut quelques jours après. L'autopsie a permis de constater l'absence de pneumonie, la présence d'une gangrène pleuro-pulmonaire avec abcès sous-phrénique et perforation de l'estomac.

Sang : 17 minutes; 20 minutes; 30 minutes. Sédimentation et coagulation plasmatique.

Plasma salé : 1,66 °/₀ — 0,45 °/₀.
35 minutes.

Les observations XIV, LX et LXII sont seules des cas de pneumonie vraie. Dans la première les limites de coagulabilité sont très restreintes et la première coagulation très lente. La pneumonie diminue-t-elle la coagulabilité? La seconde observation semble l'infirmer, et la remarque qu'il s'agit dans celle-ci d'hépatisation grise et non fibrineuse ne nous paraîtrait pas conduire à une distinction bien fondée, car dans la troisième observation la sédimentation du caillot témoigne de la qualité nettement fibrineuse de la pneumonie; et pourtant cette fois les limites de coagulabilité sont normales et la durée de la première coagulation n'est pas extrêmement exagérée.

Néanmoins ces observations sont en trop petit nombre; il conviendrait de s'assurer que le léger retard de la première coagulation ne se répète pas dans toutes les pneumonies franches. S'il est permis d'affirmer que la diminution de coagulabilité de Mme Ren... n'est pas une règle, nos conclusions relativement à la pneumonie seront cepen-

dant un peu plus incertaines que relativement aux autres infections.

Sauf cette réserve, nous pensons que les maladies infectieuses n'influent nullement sur la coagulabilité du plasma salé.

III. — Cancer.

Obs.. XVI. 6 octobre 1910.

Léonie Niel... (57 ans). Péritonite cancéreuse (diagnostic vérifié à l'autopsie 12 jours plus tard).

Sang : 18 minutes; 18 minutes; 19 minutes.

Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.

29 minutes.

Obs. XVII. 6 octobre 1910.

Mme P... (64 ans). Cancer de l'estomac.

Sang : 14 minutes; 14 minutes; 14 minutes. Sédimentation très prononcée.

Plasma salé : 1,66 °/₀ — 0,45 °/₀.

21 minutes.

IV. — Affections hépatiques.

Obs. V. 21 juillet 1910.

Mme Truch... (60 ans). Cirrhose alcoolique veineuse.

Sang : 20 à 25 minutes.

Plasma salé : 0,7 °/₀ — ... (La coagulabilité n'a pas été recherchée aux concentrations inférieures; mais à 1 °/₀ et 1,25 °/₀ il n'y a pas eu de coagulation).

2 heures et demie.

Obs. X. 23 juillet 1910.

Mme Sylv... Cirrhose veineuse, avec œdème et ascite, sans ictère. Rate légèrement augmentée de volume.

Pouls petit. Tendance à l'embryocardie.

Sang : 8'5 ; 12 minutes; 12 minutes.

Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,55 °/₀. Caillots partiels à 0,7 °/₀ et 0,55 °/₀.

38 minutes.

Obs. XX. 12 octobre 1910.

Co... Cirrhose avec ascite, œdème des malléoles, du scrotum et de la verge. Tête de Méduse. Hémorroïdes.

Éthylisme. Pas de fièvre.

Sang : 14 minutes. Sédimentation légère.

Plasma salé : 1 °/₀ — 0,45 °/₀.

62 minutes.

Obs. LVII. 25 juillet 1911.

Ach... (46 ans). Cirrhose de Laënnec. Petit foie avec circulation collatérale. Météorisme; peu d'ascite. Pas d'ictère. Éthylisme. Rien au cœur.

Sang : 15 minutes; 15 minutes; 15 minutes.

Plasma salé : 1 °/₀ — 0,55 °/₀.

36 minutes.

Obs. LIX. 31 juillet 1911.

Mme Fen... (48 ans). Ictère infectieux, fébrile (37°2 — 38°1) sur un foie éthylique. L'ictère, avec résistance globulaire augmentée, date de 2 mois. La fièvre existe depuis 15 jours.

Le foie est gros, mais n'est ni dur, ni sensible. Pas de rate. Pas de circulation collatérale; ni œdème, ni ascite.

L'éthylisme est très ancien et très caractérisé.

Rien au cœur ni au rein. Pas d'albumine.

Sang : 9 minutes; 9 minutes; 12 minutes.

Plasma salé : 1 °/₀. Seule dilution coagulée en 24 heures.

Il est certain qu'il y a chez les hépatiques trouble de coagulabilité ; car chez eux la faible coagulabilité n'est pas une exception, mais au contraire la règle. En outre la coagulabilité est surtout diminuée là où le foie est plus insuffisant, dans l'observation LIX par exemple.

L'antithrombine est donc sécrétée en plus grande abon-

dance. Cette exagération de fonction dans l'organe atteint est difficile à expliquer. Faut-il croire que la fonction n'est susceptible de se troubler que dans ce sens? Verra-t-on là un acte de précaution, une garantie en prévision d'un affaiblissement fonctionnel qui menace et qui — cela est évident pour l'antithrombine — est incompatible avec la vie? Ou bien le foie n'est-il pas seul à élaborer l'antithrombine, y a-t-il ailleurs des suppléances qui dépassent la mesure normale? Nous ne nous risquerons pas à choisir entre ces hypothèses.

Mais un fait nous paraît certain. Des deux interventions contraires que la physiologie donne au foie, rôle coagulant et rôle anticoagulant, c'est l'exagération de ce dernier qui détermine l'état du sang chez les hépatiques, ce n'est pas la réduction des sécrétions coagulantes. Le fibrinogène est normal, peut-être parfois plus abondant, comme l'indique la sédimentation du sang dans l'observation XX. Quant au thrombogène il est certainement normal aussi, car la quantité finale de fibrinferment dans le sérum sanguin est normale. Le sérum de Fen... (obs. LIX) essayé sur un plasma s. de chien en même temps que le sérum d'un brightique dont la coagulabilité du plasma était bien supérieure, à donné la même accélération que lui.

V. — Mal de Bright.

Obs. IX. 23 juillet 1910.

Mme Cagn... (69 ans). Néphrite chronique avec anasarque, albumine abondante, bruit de galop. Dyspnée très marquée.

Mort le 6 août 1910.

Sang : 10 minutes; 11 minutes; 15 minutes.

Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.

23 minutes.

Obs. XXVII. 25 octobre 1910.

Joséphine Dup... (59 ans). A eu il y a 3 ans une crise d'aphasie urémique coïncidant avec une crise d'azotémie et d'albuminurie (7 grammes par litre). Depuis 9 ans elle a de l'œdème malléolaire intermittent et des petits signes de brightisme.

Elle vient aujourd'hui à l'hôpital pour de l'essoufflement. On constate de la bronchite et un peu d'œdème malléolaire. Traces d'albumine. Elle part 8 jours après en bon état.

Sang : 13 minutes; 13 minutes; 20 minutes.

Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.

36 minutes.

Obs. XLII. 5 décembre 1910.

Roz... (70 ans). Urémie sèche. 2gr,15 d'urée dans le sérum. Beaucoup d'albumine. Aucun œdème.

Grande dyspnée : 47 respirations, sans orthopnée. Râles de bronchite, gros et fins. 38°4.

Le pouls est faible mais régulier. 96 pulsations. Il n'y a pas de souffle au cœur. Les bruits s'entendent nettement.

Le malade meurt le lendemain.

Autopsie. Cœur à peine hypertrophié : 330 grammes. Il n'y a ni aortite, ni lésion orificielle, et le myocarde apparaît absolument sain, de couleur et d'aspect normaux. Les reins sont atrophiés. Le droit pèse 110 grammes, le gauche 90 grammes. Néphrite scléreuse typique avec nombreux petits kystes.

Sang : 22 minutes; 22 minutes; 27 minutes; légère sédimentation rose.

Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.

51 minutes.

Obs. LI. 11 janvier 1911.

Mme R... (57 ans). Brightique avec albumine et œdèmes. Pas d'urémie.

Sang : 12 minutes; 12 minutes; 15 minutes.

Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.

39 minutes.

Obs. LVIII. 31 juillet 1911.

Landm... (52 ans). Azotémie pure. 1 gr. 42 d'urée dans le sérum. Urémie progressive, avec amaigrissement croissant; le 26 le poids est de 54 kg, 600, le 29 de 53 kg, 600. Est arrivé avec des vomissements et de la diarrhée dysentériforme. Céphalée continue.

Bruit de galop, hypertension avec claquement du deuxième bruit aortique.

Il était venu seulement pour se faire examiner; il quitte le lendemain l'hôpital.

Sang : 13 minutes; 16 minutes; 16 minutes.

Plasma salé : 0,7 °/₀ — 0,45 °/₀.

33 minutes.

En résumé, pour les brightiques comme pour les sujets sains la coagulabilité a ses cas particuliers; la dernière observation en est un exemple. La coagulabilité lente est une exception.

VI. — Cardiopathies.

Obs. II. 9 juillet 1910.

Mme Tail.. (60 ans). Insuffisance mitrale. Asystolie avec dyspnée, œdèmes et purpura des bras.

La malade meurt le 22 juillet.

Sang : ...

Plasma salé : 1 °/₀ — 0,83 °/₀. La coagulabilité n'a pas été recherchée aux concentrations inférieures; mais à 1 °/₀ comme à 0,83 °/₀ nous n'avons eu que des caillots partiels.

La même 2 jours après.

Sang : 13 minutes.

Plasma salé (à 6 °/₀); la seule dilution coagulée est 1 °/₀, caillot partiel.

Obs. III. 13 juillet 1910.

Ler... (60 ans). Insuffisance mitrale. Asystolie; gros foie avec subictère. Dyspnée, œdèmes. Mort 2 mois après.

Plasma salé : 0,9 °/₀ seule dilution coagulée; caillot partiel.

Le même 3 jours après.

Sang : 6 minutes; 8 minutes; 8 minutes.

Plasma salé (à 4 °/₀) (1) : 1,25 °/₀ — 0,7 °/₀. La coagulabilité n'a pas été recherchée au-dessous de 0,7 °/₀; mais à 1 °/₀ et 0,7 °/₀ nous n'avons constaté qu'un caillot partiel très petit.

Obs. XIII. 28 septembre 1910.

Mme Grez... (71 ans). Myocardite avec arythmie. Gros foie sans ictère. Œdème des jambes. Pleurésie cardiaque.

Sang : 9 minutes; 15 minutes; 15 minutes.

Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.

36 minutes.

La malade sort bientôt dans un état satisfaisant.

Le 5 novembre elle revient dans un état d'asystolie grave. 160 pulsations. Pouls presque insensible. Arythmie intermittente.

Dyspnée : 32 respirations. A l'auscultation on retrouve la matité du lobe inférieur droit. On entend à peine le murmure vésiculaire. Râles humides disséminés.

Œdème des malléoles.

Subictère; foie gros et sensible.

Sang : 8 minutes; 10 minutes; 10 minutes.

Plasma salé : 1 °/₀ — 0,45 °/₀ (caillot partiel à 0,45 °/₀).

64 minutes.

6 novembre. Crachats hémoptoïques.

12 novembre. Cœur défaillant. Subcoma. Épanchement pleural. On tente une saignée.

Sang : 7 minutes; 7 minutes; 7 minutes.

Plasma salé : 0,55 °/₀, seule dilution coagulable et donnant un tout petit caillot partiel.

(1) Nous rappelons qu'il ne suffit pas, pour donner à un plasma salé à 4 °/₀ la même coagulabilité qu'à un plasma salé à 5 °/₀, d'ajouter à chacun une quantité d'eau telle que la teneur saline soit la même dans les deux dilutions. La diminution de coagulabilité après introduction du sel dans le sang est en partie définitive et reste plus accusée dans le plasma salé à 5 °/₀ même quand tous les deux seront ramenés, par addition convenable d'eau, à la concentration de 1 °/₀ par exemple. Par conséquent la coagulabilité de Ler... dans son plasma salé à 4 °/₀ serait le 16 juillet plus faible encore si son plasma avait été salé à 5 °/₀.

Obs. XXVIII. 27 octobre 1910.

Gal... Myocardite. Asystolie. Grande dyspnée; orthopnée. Foie gros, sensible. Pas d'ictère.

Sang : 14 minutes; 14 minutes; 17 minutes.

Plasma salé : 0,7 °/₀ — 0,45 °/₀.

90 minutes.

La crise a guéri; l'amélioration s'est fait sentir deux jours après par un ralentissement du cœur, qui est néanmoins resté irrégulier, avec salves et intermittences.

Obs. XXIX. 27 octobre 1910.

Vail... (60 ans). Est entré le 13 octobre avec de la fièvre et une bronchite accentuée, de la dyspnée, de l'œdème des jambes, un foie gros et sensible; le tout consécutif à un refroidissement.

Le jour de la prise de sang, il n'y a plus aucune dyspnée. La bronchite est des plus légères. Le foie est revenu sur lui-même et n'est plus sensible. On ne trouve plus que l'œdème des jambes et du scrotum. Les battements du cœur sont encore irréguliers, mais ralentis (98 pulsations). Le pouls est ferme et souple, la tension normale.

Pas d'albumine, pas de signes de brightisme.

Sang : 14 minutes; 18 minutes; 18 minutes. Sédimentation légère.

Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.

25 minutes.

Obs. XXX. 9 novembre 1910.

Sol... (17 ans). Rétrécissement mitral congénital avec acrocyanose. Petite taille (1 m. 50). A été d'abord considéré comme un myxœdémateux fruste. Polyurie nocturne.

Il ne peut courir sans être arrêté par sa dyspnée. Tout l'essouffle.

Sang : 20 minutes; 22 minutes; 22 minutes.

Plasma salé : 1,25 — 0,45 °/₀ (mais à 0,55 et 0,45 les caillots sont partiels).

41 minutes.

Cette fois les résultats sont nets, la coagulabilité est très faible. La cardiopathie n'est pas en soi une raison de faible coagulabilité, mais celle-ci ne manque pas d'exister dès que s'est accusée l'asystolie. Vail... n'est pas asystolique, son plasma est de coagulabilité forte; Mme Grez... n'est plus asystolique à la fin de son premier séjour à l'hôpital, et sa coagulabilité est à peu près la même. Mais on suit parfaitement chez elle, lorsqu'elle est revenue, l'affaiblissement de la coagulabilité parallèle aux progrès de l'asystolie.

C'est la première fois que nous assistons chez un sujet à la modification de sa coagulabilité : on ne peut méconnaître la signification de ce fait particulier. On ne peut plus, lorsqu'on voit la coagulabilité si faible chez les autres asystoliques, les considérer comme une série de types normaux exceptionnels, mais bien comme des sujets dont la fonction de coagulation a été influencée par la maladie.

L'asystolie diminue donc la coagulabilité. La dyspnée asystolique et les symptômes pulmonaires ne sont pour rien dans cette action, car nous avons vu des brightiques dont la dyspnée était aussi marquée et qui avaient cependant pour chiffres de coagulabilité : 1.25 ‰ — 0.45 ‰ (obs. XLII). L'atteinte du foie peut ne pas se manifester chez un asystolique, comme dans l'observation XVIII, alors qu'il y a diminution évidente de la coagulabilité. Ce qui provoque l'augmentation de l'antithrombine, c'est l'élément fondamental de l'asystolie : la stase sanguine.

Voici deux observations de malades atteints d'adénopathie trachéo-bronchique avec stase veineuse très marquée, et où l'on va retrouver, malgré l'absence de toute lésion cardiaque, le même trouble de coagulabilité que chez les asystoliques.

Obs. XLVI. 15 décembre 1910.

Arl... (46 ans). Adénopathie trachéo-bronchique bi-latérale (vue à l'écran radioscopique). Emphysème. Dyspnée. Orthopnée. 30 respirations par minute. Il n'y a pas d'œdème, mais on constate une cyanose de la face et des membres supérieurs très accusée.

Il n'y a aucune lésion cardiaque. Le pouls est régulier et bat 90 pulsations.

Sang 12 minutes; 14 minutes; 20 minutes.

Plasma salé : 0,7 °/₀ — 0,45 °/₀.

57 minutes.

Obs. XXXV. 17 novembre 1910.

Lal... (40 ans). Tuberculeux; lésion nette au sommet droit. Adénopathie trachéo-bronchique bilatérale énorme, comme l'indique le tracé radioscopique. Cyanose extrême de la face avec gonflement. Le malade est dans une crise de cyanose et de dyspnée. Il ne peut faire un mouvement dans son lit, a peine à parler, à manger.

Sang : 12 minutes; 16 minutes; 16 minutes.

Plasma salé : aucune coagulation.

16 février. Même état sensiblement. La dyspnée seule s'est améliorée.

Sang : 12 à 15 minutes.

Plasma salé : aucune coagulation.

La dernière observation est un cas d'incoagulabilité absolue que nous n'avons pas retrouvé chez les asystoliques, même à la veille de la mort. Mais chez ce malade la stase était considérable, la cyanose plus marquée qu'elle ne l'est chez les plus asystoliques.

Il y a lieu maintenant de revenir à l'observation du cardiaque Sol... (obs. XXX) dont l'acrocyanose n'était pas en rapport avec le fonctionnement suffisant du myocarde; la stase, dans son cas, n'intéresse (visiblement au moins)

que les extrémités. Mais là elle est constante, ce qui explique le trouble de coagulabilité sans asystolie.

La stase commande donc l'augmentation du débit d'antithrombine, et c'est une compensation qui paraît naturelle. La stase favorise la coagulation. Le rôle indiscutable de l'endothélium vasculaire n'est pas en fait toujours suffisant. Par l'expérience, c'est dans la jugulaire du cheval, dont le sang est de lui-même peu coagulable, qu'on réussit entre deux ligatures à séparer le plasma et les globules avant qu'il se soit fait un caillot. Mais chez les autres animaux l'intégrité de l'endothélium vasculaire n'empêche pas la coagulation de se produire (par une raison d'ailleurs inconnue) dès que le sang est immobilisé entre les ligatures. Dans la phlébite le premier caillot se forme à la faveur d'une érosion endothéliale que l'infection a déterminée — et c'est du reste un caillot blanc bien spécial; — mais le second caillot, rouge, qui apparaît ensuite en aval et en amont de l'obstacle circulatoire, ne s'appelle-t-il pas caillot de stase? La phlébite est locale et ne restreint pas l'activité totale de la circulation. Mais dans l'asystolie la stase est partout; on comprend la nécessité, pour peu qu'une chance de coagulation se présente, de parer à cette éventualité par un plus gros débit d'antithrombine.

La coagulabilité traduit le degré de stase auquel est parvenu l'asystolique. Faut-il en tirer une application pratique au pronostic de l'asystolie? Peut-être le signe de coagulabilité aurait-il une valeur réelle, mais nous ne pouvons nous dissimuler que bien d'autres signes cliniques renseignent suffisamment sur le pronostic d'une insuffisance cardiaque.

Dans quelques cas la connaissance de la coagulabilité du plasma salé pourrait participer au diagnostic; ce sont

les cas de cardio-brightisme dans lesquels le rôle du cœur est difficile à apprécier.

Obs. XXXII. 8 novembre 1910.

Bl... (62 ans). Entré le 8 octobre avec des signes de brightisme, un disque d'albumine, une tension de 16 au Pachon. Le brightisme date d'une dizaine d'années. Il y a de la dyspnée depuis 2 ans.

Actuellement le malade est porteur d'une insuffisance et d'un rétrécissement aortiques. Et le foie est gros, dépasse les fausses côtes d'un travers de main, est très sensible. Le teint est subictérique. Cependant le cœur, bien qu'irrégulier, est bien frappé et relativement peu rapide (92 pulsations). En outre il n'y a ni ascite ni œdème.

Dyspnée de 36 respirations. Le malade se lève l'après-midi et se promène sans être gêné par l'essoufflement.

Sang : 10 minutes; 15 minutes; 15 minutes.

Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.

38 minutes.

Dans ce cas le malade n'est pas asystolique; il se peut cependant, étant donné l'état du foie, qu'il l'ait été; il est difficile de dire que la coagulabilité est forte parce qu'il s'agit avant tout de brightisme. Mais dans le cas suivant la vérification à l'autopsie a légitimé le résultat des épreuves de coagulabilité.

Obs. XXVI. 25 octobre 1910.

Mme Palm... (55 ans). Insuffisance mitrale, datant de la jeunesse probablement (car elle se souvient d'avoir toujours eu des palpitations et de la dyspnée quand elle courait).

La malade est actuellement dyspnéique; elle ne peut dormir sans sa piqûre d'éther-morphine. Et cependant on trouve un minimum de signes pulmonaires, on constate que la respiration pénètre bien dans les alvéoles. C'est une dyspnée toxique.

Brightisme, symptômes anciens. Tension : 27 au Potain. Albuminurie légère. Azotémie.

La malade est subictérique. Son foie est sensible, gros et présente un bord dur et épais, déjà cirrhosé.

Le cœur est rapide (102 pulsations) mais régulier. Il n'y a ni œdème, ni ascite.

La malade n'a pas, depuis qu'elle est à l'hôpital, bénéficié de la digitale mais au contraire de la théobromine, l'urine passant de 500 grammes à 4 litres.

Le diagnostic posé est : brightisme, asystolie secondaire facilitée par la lésion mitrale et ayant touché le foie sans s'arrêter au poumon.

Sang : 16 minutes; 19 minutes; 24 minutes.

Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.

52 minutes.

La malade part en novembre. Elle revient le 8 décembre avec une grande dyspnée (45 respirations), un ictère très prononcé avec foie toujours gros, et dur, de l'œdème des jambes et de l'oligurie.

A la base pulmonaire droite, signes d'un épanchement mince avec congestion superficielle du poumon.

Au milieu de tous ces symptômes il n'y a que 100 pulsations et le cœur est encore régulier, relativement bien frappé.

3 jours après la prise de sang la malade meurt.

12 décembre. Sang : 15 minutes; 15 minutes; 15 minutes.

Plasma salé : 1,25 °/₀ — 0,45 °/₀.

49 minutes.

Le plasma est donc resté le même malgré l'aggravation. Il ne s'agit pas d'asystolie.

L'autopsie a montré : un foie atteint de cirrhose annulaire portale ; des reins atteints de néphrite scléreuse atrophique ; une congestion pleuro-pulmonaire ; un myocarde normal macroscopiquement et microscopiquement.

Nous avons insisté sur cette observation, parce que c'est le seul cas, croyons-nous, où l'on puisse tirer parti de la connaissance de la coagulabilité du plasma salé :

coagulabilité forte dans un état grave ayant les apparences de l'asystolie; cette constatation fera rejeter le diagnostic.

Ces résultats cliniques sont encore peu nombreux, et ils ne disent pas clairement de quel profit la recherche de la coagulabilité sera à la clinique. Mais nous avons voulu les consigner cependant. D'abord ils donnent une idée des inégalités qu'on rencontre et des raisons de ces inégalités. En outre ils nous ramènent encore à nos conclusions physiologiques.

Il est impossible de supposer qu'il ne se forme pas de fibrinferment dans le sang, et d'une façon constante. En expliquant le résultat de nos expériences *in vitro*, nous avons fait commencer la formation du ferment de l'instant où le sang arrive dans le tube; c'est une façon de parler plus simple; et d'ailleurs la réaction de la kinase et du thrombogène reçoit à ce moment une telle impulsion qu'on peut bien dire que rien de pareil ne se passe dans l'organisme. Mais il ne faut pas l'oublier, rien ne prouve que le fibrinferment n'existe pas en faible proportion dans le sang immédiatement après la prise. Ce ferment est caché par l'antithrombine en quantité très supérieure; inactif, voilà tout. Qu'on le précipite par l'alcool ou qu'on oxalate le sang, on n'aura jamais pris qu'un complexe neutre d'antithrombine et de thrombine; et la solution de Schmidt ainsi préparée ni le plasma oxalaté ne contiennent de thrombine active. Mais on ne démontre pas qu'ils ne contiennent pas de thrombine.

On ne comprend pas l'antithrombine s'il n'y a pas de thrombine dans le sang. Pourquoi cette substance contraire à quelque chose qui n'existe pas? Pourquoi ce retard ménagé pour un acte accidentel qui devra s'achever le plus vite possible et dont, au reste, l'organisme se désintéresse?

Dans le sang circulant comme dans le tube le ferment dispose, pour sa production, de kinase et de thrombogène toujours égaux. Mais il reste les influences si grosses qui poussent ou qui retiennent la réaction de ces éléments, et qui la déterminent dans le cas où l'endothélium fait défaut. L'endothélium a-t-il chez tous le même pouvoir protecteur? La circulation est-elle chez tous aussi rapide? Pour cela du moins on peut répondre que non. Et bien d'autres influences sont à supposer; si bien qu'à égalité de proferment, le ferment dans la circulation a des facilités très variables pour se former, et il s'en forme sans doute plus ou moins suivant les sujets. L'antithrombine corrige ces inégalités; peut-être, au total, tous les sangs ont-ils dans les vaisseaux autant d'incoagulabilité assurée. Mais lorsque dans deux tubes semblables, contenant la même eau salée, deux sangs viennent s'immobiliser, ils ont quitté des conditions inégales pour trouver des conditions égales; alors l'antithrombine manifeste sa valeur sans balancement, alors on voit *in vitro* les plasmas de sujets sains se montrer très différents.

S'il est une circonstance qui réclame dans la circulation la pleine intervention de l'antithrombine, c'est la fragilité de l'endothélium, la fissure répétée et multipliée des vaisseaux telle qu'elle se produit chez l'hémophile — c'est sa lésion et sa maladie. L'ecchymose à la simple pression est pour lui un fait ordinaire; elle représente combien de capillaires ouverts, d'interruptions de l'endothélium, de

provocations décisives à la formation du ferment! On devine de quel excès d'antithrombine le sang aura besoin. L'incoagulabilité de l'hémophile, parfois si malheureuse, est une réaction nécessaire qui n'a pas prévu l'hémorrhagie. (Voir dans la coagulation du sang un moyen de défense et un abus de la finalité.) Il serait bien plus dangereux, quand on est hémophile, d'avoir un sang coagulable.

Nous n'avons jamais vu la coagulabilité augmentée. C'est qu'il s'agit là d'une éventualité inadmissible pour notre organisme. Nous ne sommes probablement pas, dans notre état d'équilibre entre facteurs coagulants et anticoagulants, si éloignés de la saturation de l'antithrombine que la fonction de celle-ci puisse se permettre une défaillance. Ce qu'on voit au contraire dès qu'une circonstance pourrait prêter, comme la stase, à la coagulation, c'est un redoublement de fonction qui force la dose d'antithrombine. Le problème de la fluidité du sang (à cette manière d'envisager la coagulabilité nous ont conduit les faits cliniques après les expériences) est sans doute une fonction fondamentale dans l'économie, parce qu'elle assure la pénétration des échanges.

CONCLUSIONS

I. — Morawitz, Fuld et Spiro ont démontré que la formation du fibrinferment résulte de l'activation du thrombogène par la thrombokinase; l'activation n'intéressant d'ailleurs qu'une petite part du thrombogène, car il s'en retrouve une grande quantité, à côté du fibrinferment, dans le sérum après la coagulation.

Ayant chauffé à 58° (pour détruire le thrombogène) le sérum humain, nous y avons constaté l'existence de la kinase, qui, s'étant libérée du thrombogène altéré, manifeste alors sur la coagulation du plasma salé la même influence accélérante que la kinase d'un extrait de tissu.

II. — Les sérums humains contiennent tous à peu près autant de kinase; en effet deux sérums chauffés, tirés de sangs qui s'étaient coagulés avec des vitesses très différentes, produisent la même accélération sur un plasma salé réactif.

Ces deux sérums, s'ils n'ont pas été chauffés, contiennent chacun tout leur ferment. On constate qu'ils ont encore sur le plasma salé réactif autant de pouvoir accélérant l'un que l'autre, autant de fibrinferment.

Ainsi, chauffés ou non, tous les sérums se valent vis-à-vis d'un plasma réactif; les sérums n'ont rien gardé des inégalités de leurs sangs, ils ne peuvent fournir un indice de coagulabilité.

III. — Tout sang dont le sérum était éprouvé nous donnait d'autre part son plasma salé à 5 °/₀. Les plasmas salés, dilués ensuite dans des proportions semblables, se coagulent avec une facilité et une vitesse très variables. Beaucoup mieux que pour les sangs on trouve à établir entre eux des différences tranchées, et leur coagulabilité s'évalue très distinctement.

IV. — Si deux plasmas inégaux, l'un fortement, l'autre faiblement coagulables, sont additionnés d'une même quantité d'un sérum frais, on constate que le ferment dans le second mélange transforme le fibrinogène plus tard que dans le premier. L'action du ferment est gênée davantage, ou plutôt l'antithrombine plus abondante dans le deuxième plasma a laissé après s'être saturée moins de ferment pour le fibrinogène.

La quantité d'antithrombine dans un plasma est ce qui règle sa coagulabilité.

V. — Dans le sang circulant il se forme du fibrinferment d'une façon constante; mais en si faible quantité que, ne saturant jamais l'antithrombine, il ne se révèle par aucun effet de coagulation. Pourtant, dès qu'une circonstance comme la stase des asystoliques pourrait favoriser la formation du ferment et rapprocher les chances de coagulation, on voit l'antithrombine augmenter dans le sang; la coagulabilité du plasma *in vitro* est diminuée.

Vu : le Président de la thèse,

PIERRE MARIE.

Vu et permis d'imprimer :
Le vice-recteur de l'Académie de Paris

L. LIARD.

Vu : le doyen,

D. LANDOUZY.

PARIS. — TYPOGRAPHIE PLON-NOURRIT ET Cie, 8, RUE GARANCIÈRE. — 16575.

212

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE